



**University of
Zurich^{UZH}**

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2005

Perioperative Strategien zur Regulierung des Sympathikotonus

Wacker, J ; Pasch, T ; Schaub, M C ; Zaugg, M

Abstract: Obwohl für verschiedene therapeutische Konzepte zur Verminderung der kardialen perioperativen Morbidität und Mortalität zunehmend Evidenz vorliegt, bleibt die tatsächliche Umsetzung solcher Konzepte im klinischen Alltag oft aus. Zwar ist einem großen Teil der klinisch tätigen Ärzte die wachsende Literatur bekannt; dieses Wissen wird aber nur in einem Teil der Fälle angewendet, selbst wenn allgemein akzeptierte Indikationen bestehen. Die vorliegende Übersichtsarbeit hat deshalb zum Ziel, die Gründe für die mangelnde Umsetzung aufzuzeigen und nochmals die wesentlichen Grundlagen sowie die klinische Bedeutung einzelner Strategien einschließlich des 2-Agonismus, der -adrenergen Blockade und der Regionalanästhesien zusammenzufassen. Dies insbesondere im Hinblick auf die klinische Anwendung dieser Konzepte in einem allgemeinanästhesiologischen Umfeld. Zudem wird ein Ausblick in die auf "gene profiling" basierende individualisierte Pharmakotherapie der perioperativen Medizin von morgen gegeben

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00101-005-0826-1>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-156386>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Wacker, J; Pasch, T; Schaub, M C; Zaugg, M (2005). Perioperative Strategien zur Regulierung des Sympathikotonus. *Der Anästhesist*, 54(4):303-318.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00101-005-0826-1>

Perioperative Strategien zur Regulierung des Sympathikotonus

Die Prävention perioperativer kardiovaskulärer Komplikationen gewinnt mit zunehmendem Alter und Komorbidität chirurgischer Patienten immer mehr an Bedeutung. Veränderungen im sympathikoadrenergen System im Rahmen der perioperativen Stressreaktion können zu eigentlichen Maladaptationen entarten, die gefährliche Komplikationen wie Myokardischämien oder Herzrhythmusstörungen nach sich ziehen. Verschiedene klinische Studien haben für unterschiedliche therapeutische Konzepte zur Beeinflussung des adrenergen Gleichgewichts eine eindruckliche Verminderung der perioperativen kardialen Morbidität und Mortalität dokumentiert. Dennoch finden solche Konzepte im klinischen Alltag trotz einer wachsenden Literatur nur eine zögerliche und ungenügende Umsetzung.

Die zunehmende Lebenserwartung und der Fortschritt des technischen chirurgischen und anästhesiologischen „Know-Hows“ führen dazu, dass sich immer mehr Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren oder manifesten kardiovaskulären Erkrankungen auch größeren Eingriffen unterziehen. Perioperative kardiovaskuläre Komplikationen müssen bei mehr als 5% einer unselektionierten Patientenpopulation im Zusammenhang mit nicht-kardiochirurgischen Eingriffen erwartet werden, bei Hochrisikopatienten im Rahmen von Gefäßeingriffen sogar bis zu 30% [64]. Eine Verminderung solcher Komplikationen ist daher eine Herausforderung, die den Einsatz aller verfügbaren diagnos-

tischen und therapeutischen Strategien rechtfertigt.

Längst wird es als wesentlicher Bestandteil einer Anästhesie betrachtet, die Aktivität des sympathischen Nervensystems zu kontrollieren [22]. Während eine moderate Aktivität des Sympathikus die Voraussetzung stabiler Kreislaufverhältnisse schafft („Servokontrolle“), kann eine überschießende Freisetzung von Katecholaminen und inflammatorischer Zytokine das Auftreten von kardiovaskulären Komplikationen begünstigen. Speziell gefährlich sind die Aufwachphase aus der Anästhesie und die anschließende schmerzhaft postoperative Periode (schmerzbedingter Sympathikotonus mit Herzfrequenzanstieg, Hypoventilation und Hypoxämie wegen Schmerzen und Anästhetikanachwirkungen, eingriffsbedingte Gerinnungsaktivierung), in welcher kardiovaskuläre Komplikationen geradezu kumulieren. Der an sich lebenswichtige Sympathikotonus kann so zu einer lebensbedrohlichen Maladaptation entarten.

Vorteilhafte Wirkungen von antiadrenergen Therapiekonzepten in der perioperativen Medizin werden zunehmend durch Beobachtungsstudien, Metaanalysen [6, 57, 71] und randomisierte kontrollierte klinische Studien [50, 60, 64, 68, 88, 98] belegt. Dennoch bedarf das historisch gewachsene Konzept einer „Sympathikolyse“ als einer effektiven kardioprotektiven Therapiemodalität einer beträchtlichen Weiterentwicklung im Lichte vieler neuer experimenteller und klinischer For-

schungsergebnisse. Der Ausdruck „Sympathikolyse“ in diesem Zusammenhang setzt irrtümlicherweise die Ausschaltung jeglicher adrenerger Stimulation mit Kardioprotektion gleich und sollte durch den Begriff „Regulierung des Sympathikotonus“ ersetzt werden [97]. Dies gilt insbesondere für herzinsuffiziente Patienten, für welche ein gewisser Sympathikotonus geradezu lebenserhaltend sein kann.

Teile dieser Arbeit sind kürzlich publizierten Artikeln der Autoren entnommen und wurden für die vorliegende Übersicht vor allem im Hinblick auf die Praxisanwendung bearbeitet und ergänzt [49, 94, 95, 97].

Adrenerge Aktivität im Myokard: Freund oder Feind?

Der pathophysiologische Einfluss des adrenergen Systems auf die Entwicklung der Herzinsuffizienz wird besonders intensiv erforscht und soll hier kurz dargestellt werden. Erkenntnisse daraus lassen sich paradigmatisch ebenso auf das Gebiet der koronaren Herzkrankheiten übertragen. Auch bei diesem Krankheitsgeschehen spielt die adrenerge Aktivität eine zentrale Rolle sowohl bei der Entstehung, mit Hypertonie als häufigster Ursache, wie auch bei den resultierenden Komplikationen, insbesondere beim akuten Koronarsyndrom. Die adrenergen Mechanismen bei beiden Krankheitsgeschehen spielen auch in der perioperativen Medizin eine bedeutende Rolle und

Tabelle 1

Haupttypen der adrenergen Rezeptoren und ihre physiologischen Funktionen im Herzmuskel und den glatten Muskelzellen

| Adrenerger Rezeptor-Subtyp | Hauptfunktion | |
|----------------------------|--|--|
| | Herzmuskelzelle | Glatte Muskelzelle |
| β_1 | Herzfrequenzsteigerung, Inotropie, verbesserte Relaxation, gesteigerter Metabolismus, Hypertrophie, Toxizität (Apoptose, Nekrose) | |
| β_2 | <ul style="list-style-type: none"> • Herzfrequenzsteigerung, Inotropie, verbesserte Relaxation, gesteigerter Metabolismus, Hypertrophie, zellulärer Überlebensschutz • Präsynaptische Stimulation der Noradrenalin-Freisetzung | Relaxation glatter Muskelzellen in den Bronchien und Gefäßen |
| β_3 | Negative Inotropie, zellulärer Überlebensschutz | |
| α_{1A} | Herzfrequenzsteigerung, Inotropie, Hypertrophie | Vasokonstriktion |
| α_{1B} | Herzfrequenzsteigerung, Inotropie, Hypertrophie | Vasokonstriktion |
| α_{1D} | | Hauptsächlich in Gefäßen, Vasokonstriktion |
| α_{2A} | Präsynaptische Reduktion des Sympathikotonus bei hochfrequenter Stimulation | Blutdrucksenkung |
| α_{2B} | Postsynaptischer Gegenspieler des α_{2A} | Vasokonstriktion in der Peripherie, salzinduzierte Hypertension im zentralen Nervensystem |
| α_{2C} | <ul style="list-style-type: none"> • Präsynaptische Reduktion des Sympathikotonus bei niedrigfrequenter Stimulation • Postsynaptisch, reduziert cAMP | <ul style="list-style-type: none"> • Blutdrucksenkung • Vasokonstriktion bei Kälteexposition |

können damit die Möglichkeiten für kardioprotektive Massnahmen aufzeigen. Die wissenschaftlichen Vorstellungen über den Zusammenhang von adrenerger Aktivität und Myokardfunktion in gesundem und erkranktem Myokard haben in den vergangenen Jahrzehnten wiederholt Änderungen erfahren (■ **Tabelle 1**). Nach Berichten anfang der 60er-Jahre über eine adrenerge Dysfunktion bei Patienten mit Herzinsuffizienz [28] setzte sich die Auffassung durch, dass ein genügender adrenerger Tonus eine Voraussetzung für die Funktion des gesunden und umso mehr auch des insuffizienten Myokards sei. Fünfzehn Jahre später (in den späten 70er-Jahren) wurde dieses Konzept durch folgende Beobachtungen in Frage gestellt [13, 14]:

- Eine chronische β -Blockade zeigte günstige Wirkungen bei idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie.
- Bei Herzinsuffizienz wurde eine Down-Regulation β -adrenerger Rezeptoren (β -AR) als Ausdruck einer übermäßigen adrenergen Stimulation beobachtet.
- Trotz verminderter myokardialer Noradrenalin-Speicher bei Herzinsuffizienz

enz konnte eine erhöhte Noradrenalinausschüttung im Sinus-Coronarius-Blut gefunden werden.

Diese Beobachtungen führten zu einem neuen therapeutischen Konzept, in welchem eine antiadrenerge Einflussnahme als Eckpfeiler der Herzinsuffizienztherapie gesehen wurde. Dieses Konzept dominierte rund 20 Jahre lang das therapeutische Denken. Veränderte Sichtweisen ergaben sich nun in jüngster Zeit durch folgende neuen Forschungsergebnisse aus klinischer und experimenteller Forschung [13, 14]:

- Moxonidin ist ein zentral wirksamer Imidazolin-Agonist, welcher die Noradrenalin-Ausschüttung im Myokard vermindert und ein Katecholamin-induziertes „Remodeling“ im Myokard rückgängig macht. Dieses Medikament vermindert zwar zentral den Sympathikotonus, erhöhte in einer klinischen Studie jedoch die Mortalität um über 50% [17]. Dieses Phänomen steht im Einklang mit Beobachtungen aus Tiermodellen (Herzinsuffizienzmodell am Hund), bei welchen mit einer Hemmung der Dopamin- β -Hy-

droxylase, was eine Reduktion der Noradrenalin-Spiegel im Myokard bewirkt, keine Verbesserung der linksventrikulären Funktion erzielt werden konnte [73].

- In der BEST-Studie („ β -Blocker Evaluation of Survival Trial“) [1] erhöhte Bucindolol die Mortalität überproportional in der Subgruppe von schwarzen NYHA-Klasse-IV-Patienten, obwohl in der gesamten Bucindolol-Gruppe dieses Medikament günstiger abschnitt als die Placebo-Behandlung. Es wurde spekuliert, dass ein ausgeprägter β_2 -Antagonismus mit starker Reduktion der präsynaptischen Noradrenalin-Ausschüttung (sog. „Feedback-Inhibition“) zusammen mit einer nicht gegenregulierten α_1 -Blockade für die ungünstigen Wirkungen verantwortlich seien (■ **Abb. 1**).

Zusammenfassend stellten diese neuen Ergebnisse das allzu einfache Dogma „sympathikolytisch gleich vorteilhaft“ ernsthaft in Frage. Eine irreversible Unterdrückung des adrenergen Tonus bei gleichzeitiger Unmöglichkeit, der drohenden hämodynamischen Entgleisung entgegenzuwirken,

ist ganz offensichtlich schädlich. Zudem heben diese Beobachtungen die grundlegend unterschiedlichen biologischen Folgen hervor, die eine unselektive Inhibition des adrenergen Antriebs z. B. durch zentrale Hemmung des Sympathikotonus hat, im Gegensatz zu einer selektiven, peripheren und rezeptorspezifischen Blockade [97].

Bedeutung dieser Ergebnisse für die perioperative Medizin

Der gesteigerte Sympathikotonus ist ein Kennzeichen der perioperativen Stressantwort. Adaptationen des autonomen Nervensystems, wie z. B. eine „Down-Regulation“ der adrenergen Rezeptoren, können noch Wochen nach einem chirurgischen Eingriff fortbestehen [2]. Die Aktivierung des Sympathikus führt insbesondere via β -AR zu einem dramatischen Anstieg von Herzfrequenz und Sauerstoffverbrauch und spielt eine zentrale Rolle in der Entwicklung der perioperativen Myokardischämie. Patienten mit manifester koronarer Herzkrankheit, Risikofaktoren dafür oder spezifischen genetischen Polymorphismen [95] können besonders empfindlich gegenüber Katecholamintoxizität sein und tragen so ein erhöhtes Risiko für eine perioperative Myokardischämie und kardiale Komplikationen. Schutz vor einer maladaptiven adrenergen Hyperaktivität kann durch eine selektive medikamentöse Modulation (Inhibierung oder Aktivierung) spezifischer β - und α -adrenerger Rezeptorsubtypen erwartet werden [96]. Die frühzeitige Identifizierung von Patienten mit kritischen genetischen Polymorphismen, bei welchen kardiovaskuläre Komplikationen gehäuft vorkommen, könnte zusammen mit einer rechtzeitigen pharmakologischen Intervention die perioperative Mortalität senken (s. Abschnitt über Polymorphismen). Bezüglich Rezeptorselektivität ist die pharmakologische Palette bisher leider noch begrenzt. Klar ist jedoch, dass eine „panadrenerge Hemmung“ des sympathischen Nervensystems nicht das optimale perioperative kardioprotektive Therapiekonzept darstellt. Eine irreversible Unterdrückung des Sympathikotonus mit der Unmöglichkeit, eine adäquate Herzfunktion aufrechtzuerhalten, ist sicherlich schädlich.

Zusammenfassung · Abstract

Anaesthesist 2005 · 54:303–318
DOI 10.1007/s00101-005-0826-1
© Springer Medizin Verlag 2005

J. Wacker · T. Pasch · M. C. Schaub · M. Zaugg

Perioperative Strategien zur Regulierung des Sympathikotonus

Zusammenfassung

Obwohl für verschiedene therapeutische Konzepte zur Verminderung der kardialen perioperativen Morbidität und Mortalität zunehmend Evidenz vorliegt, bleibt die tatsächliche Umsetzung solcher Konzepte im klinischen Alltag oft aus. Zwar ist einem großen Teil der klinisch tätigen Ärzte die wachsende Literatur bekannt; dieses Wissen wird aber nur in einem Teil der Fälle angewendet, selbst wenn allgemein akzeptierte Indikationen bestehen. Die vorliegende Übersichtsarbeit hat deshalb zum Ziel, die Gründe für die mangelnde Umsetzung aufzuzeigen und nochmals die wesentlichen Grundlagen sowie die klinische Bedeutung einzelner Strategien einschließlich des α_2 -Agonismus, der β -adrenergen

Blockade und der Regionalanästhesien zusammenzufassen. Dies insbesondere im Hinblick auf die klinische Anwendung dieser Konzepte in einem allgemeinanästhesiologischen Umfeld. Zudem wird ein Ausblick in die auf „gene profiling“ basierende individualisierte Pharmakotherapie der perioperativen Medizin von morgen gegeben.

Schlüsselwörter

α_2 -Agonisten · β -Blocker · Regionalanästhesie · Perioperative Medizin · Sympathisches Nervensystem · Kardioprotektion · Adrenerge Polymorphismen

Strategies for perioperative sympatho-modulation

Abstract

Despite the growing evidence for the efficacy of different sympatho-modulatory therapies to lower perioperative cardiac morbidity and mortality, such therapeutic strategies are rather infrequently used in daily clinical practice. Most physicians involved in perioperative medicine are aware of the increasing literature related to this topic, but only few comply with current clinical practice guidelines even in the absence of contraindications. This review discusses possible explanations for this reluctance and again summarizes the basic and clinical principles of current sympatho-modulatory therapies including α_2 -agonism, β -

adrenergic antagonism, and regional anesthetic techniques in modern anesthetic practice. In addition, the emerging perioperative concept of a patient-tailored individualized pharmacotherapy based on „gene profiling“, particularly the adrenergic polymorphisms, is discussed.

Keywords

α_2 -agonists · Betablockers · Regional anesthesia · Perioperative medicine · Sympathetic nervous system · Cardioprotection · Adrenergic polymorphisms

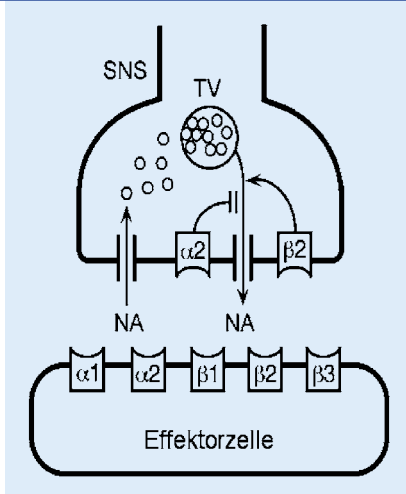


Abb. 1 ▲ Schematische Darstellung der adrenergen synaptischen Signalübermittlung im zentralen und peripheren Nervensystem und im Bereich der Zielorgane. Die Effektorzellen umfassen Kardiomyozyten, glatte Muskelzellen und Endothelzellen. NA Noradrenalin; SNS sympathisches Nervensystem; TV Transmitter-Vesikel. Eine Linie mit „stumpfen“ Ende bedeutet Hemmung

Medikamentöse Regulierung des Sympathikotonus

α₂-Agonisten

Grundlagen. α₂-Agonisten (α₂-Ag) entfalten eine kardioprotektive Wirkung in erster Linie durch eine zentrale Dämpfung der Sympathikusaktivierung und damit durch eine Verminderung der stressinduzierten Tachykardie (■ **Tabelle 1**). Ihr hypotensiver Effekt ist Resultat eines verminderten zentralen Sympathikotonus infolge Aktivierung von zentralen α_{2A}-Rezeptoren sowie (pharmakologisch weniger gut definierten) Imidazolin-1-Rezeptoren. Dieses Konzept wird von der Beobachtung gestützt, dass Clonidin (ein zentraler α₂-Ag) unwirksam ist bei tetraplegischen Patienten mit arterieller Hypertonie [51]. Hingegen werden die bradykardisierenden Wirkungen durch parasympathikomimetische Effekte hervorgerufen und sind daher auch beim tetraplegischen Patienten vorhanden [69]. Abgesehen von ihren hämodynamischen Wirkungen können α₂-Ag analgetische Effekte aufweisen (insbesondere bei via Sympathikus vermittelten Schmerzzuständen), ferner auch Anxiolyse und Sedation [37, 39]. Postsynaptische α_{2B}-Rezeptoren

vermitteln die kurzfristige hypertensive Wirkung dieser Substanzen via Stimulation von L-Typ-Kalziumkanälen in den glatten Muskelzellen der Widerstandsgefäße. Interessanterweise wurde kürzlich auch für Etomidate eine α_{2B}-aktivierende Wirkung beobachtet, welche die bekannte hämodynamische Stabilität bei Verwendung dieses Hypnotikums erklären könnten [61]. Präsynaptische α_{2A}-Rezeptoren haben antiadrenerge Effekte, postsynaptische α_{2A}-Rezeptoren hingegen vermitteln anästhetische Wirkungen via Inhibition von L-Typ-Kalziumkanälen in zentralnervösen Neuronen im Bereich des Locus coeruleus und Nucleus reticularis lateralis. Eine verminderte Signalübermittlung in den sympathischen Ganglien und eine gleichzeitige gegenregulatorische Steigerung des Vagotonus kann die zentralen Effekte der α₂-Ag weiter verstärken. Die antiarrhythmischen Wirkungen der α₂-Ag sind interessanterweise ausschließlich vagal vermittelt; eine Vagotomie hebt diese Wirkungen nämlich vollständig auf [35]. Ein möglicher Vorteil der zentralen Inhibition des Sympathikotonus gegenüber einer peripheren Rezeptorblockade ist die gleichzeitige Unterdrückung von Ko-Transmittern wie z. B. von Neuropeptid Y, das eine wichtige widerstandserhöhende Wirkung auf die Koronargefäße aufweist. Andererseits können solche Neurotransmitter trophische Wirkungen auf die Kardiomyozyten ausüben. Alle α₂-Ag interagieren aufgrund ihres Imidazolrings mit Imidazolin-Rezeptoren. Obwohl der α₂-Ag Moxonidin für eine primäre Interaktion mit dem Imidazolin-Rezeptor entwickelt wurde, benötigt er α₂-Rezeptoren um den arteriellen Blutdruck zu senken. Bei α₂-AR-„Knock-Out“-Mäusen hatte Moxonidin nämlich keinen hypotensiven Effekt [85]. Wie β-AR können auch α-AR hochreguliert („upregulated“) oder herunterreguliert („downregulated“) werden [80]. Die physiologischen Auswirkungen dieser Regulationen sind aber wenig erforscht. Unglücklicherweise gibt es keine klinisch verfügbaren Subtypselektiven Agonisten. Die aktuell am häufigsten eingesetzten α₂-Agonisten sind Clonidin und Dexmedetomidin. Rezeptorspezifität und zusätzliche Eigenschaften der α₂-Agonisten können ■ **Tabelle 2** entnommen werden.

Klinische Aspekte. Eine neuere Metaanalyse über die Wirksamkeit von Clonidin zur Prävention von perioperativen Myokardischämien umfasste sieben Studien und kam zum Schluss, dass Clonidin signifikant kardiale Ischämien vermindert bei Patienten, die eine koronare Herzkrankheit oder Risikofaktoren dafür haben, ohne das Risiko von Bradykardien zu erhöhen [57]. Die Reduktion des kardialen Ischämierisikos durch Clonidin wurde dabei für herzchirurgische ebenso wie für nichtherzchirurgische Eingriffe beobachtet (allerdings nur mit der peroralen, meist präoperativ verabreichten Behandlungsform und nicht in der intravenösen Behandlungsgruppe). Aufgrund der zu geringen Zahl von Myokardinfarkten oder kardial bedingter Todesfälle war der Effekt von Clonidin auf die perioperative Morbidität und Mortalität in dieser Metaanalyse nicht beurteilbar.

Eine andere neuere Metaanalyse von α₂-Ag-Studien fand eine niedrigere kardiale Morbidität unter der Wirkung dieser Substanzen bei Hochrisikopatienten mit gefäßchirurgischen und anderen größeren Eingriffen [93]. Ebenso ist für Mivazerol bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und gefäßchirurgischen Eingriffen eine Verminderung von perioperativen Ischämieereignissen und von kardialen Todesfällen (9,5% gegenüber 14% mit Placebo, $p = 0,02$), nicht aber von Myokardinfarkten beschrieben worden [60]. Allerdings hatte Mivazerol dabei keine Auswirkung auf die Gesamtmortalität, kardiale Mortalität und die Inzidenz von Myokardinfarkten in der gesamten Kohorte von Studienpatienten (mit verschiedenen chirurgischen Eingriffen).

Eine kürzlich publizierte Studie [91] mit Clonidin bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder kardialen Risikofaktoren gibt vor, bei verminderten perioperativen Ischämien eine reduzierte 30-Tage- und 2-Jahres-Mortalität als Folge einer perioperativen Therapie mit Clonidin nachweisen zu können. Beim Weglassen der perioperativ β-blockierten Patienten verliert diese Studie jedoch ihre statistische Signifikanz, was für den kardioprotektiven Effekt der β-adrenergen Antagonisten (β-AA; β-Blocker) und nicht des Clonidins spricht. Diese Studie weist weitere bedeutende methodologische Mängel auf

Tabelle 2

Spezifische Eigenschaften der α_2 -Agonisten

| Substanz | Selektivität α_2/α_1 | Selektivität $\alpha_2/I1^*$ | Plasma- Halbwertszeit [h] | Lipid- löslichkeit | Ausscheidung | Spezielle Wirkungen |
|------------------|-------------------------------------|---------------------------------|------------------------------|-----------------------|-----------------|------------------------|
| • Clonidin | 40 | 16 | 9 | + | Hepatisch/renal | Sedativ, analgetisch, |
| • Mivazerol | 400 | 215 | 4 | + | Hepatisch/renal | anti-shivering, |
| • Dexmedetomidin | 1600 | 30 | 2 | + | Hepatisch/renal | antisialogen, |
| • Moxonidin | / | 70 | 2 | + | Hepatisch/renal | muskelrelaxierend |

+ Eigenschaft vorhanden; I1* zentral lokalisierter Imidazolin-Rezeptor-1; / unbekannt

wie z. B. einen Verlust von 50% der Patienten im Follow-Up und kann deshalb nicht als konklusiv betrachtet werden. Zudem wurden für den postoperativen Follow-Up bei den wenigen verbleibenden Patienten nicht sehr verlässliche Telefoninterviews durchgeführt und die Verblindung des Studienpersonals bleibt weitgehend unklar. Die Ergebnisse dieser Studie erscheinen im Licht der großangelegten EMIT-Studie [60] doch auch eher überraschend.

Aktuell besteht für die α_2 -Ag weniger Evidenz als für die Betablocker hinsichtlich ihrer Wirksamkeit zur Reduktion der perioperativen kardiovaskulären Mortalität. Abgesehen von ihren direkten kardiovaskulären Wirkungen können α_2 -Ag aber indirekte günstige Einflüsse durch ihre nichtsättigbaren analgetischen, antishivering- und sedativen Eigenschaften perioperativ entfalten. Clonidin soll ferner die anästhesiebedingte Abschwächung des Barorezeptorenreflexes vermindern und somit den Blutdruck stabilisieren. Ein abruptes Absetzen sollte bei diesen Substanzen aufgrund der Gefahr eines Entzugssyndroms unbedingt vermieden werden [96].

Der Einfluss von α -Ag auf die koronare Perfusion wird in der Literatur kontrovers beurteilt. Theoretisch können α_2 -Ag die koronaren Flow-Reserven beeinträchtigen, da gezeigt wurde, dass die intrakoronare Verabreichung des α_2 -Antagonisten Yohimbin die Einschränkung des koronaren Blutflusses nach koronarer Stentimplantation abschwächte [32]. Umgekehrt vermindert eine α -adrenerge Vasokonstriktion den systolischen retrograden koronaren Blutfluss und begünstigt so eine genügende Perfusion im subendokardialen Myokard bei adrenerger Stimulation [54].

Bradykardie als Nebenwirkung der α_2 -Ag sollte primär mit Atropin behandelt werden. Höhere Dosen von Clonidin kön-

nen den Effekt von Atropin allerdings deutlich abschwächen [55]. Umgekehrt kann Clonidin den vasopressorischen Effekt von Katecholaminen signifikant potenzieren [56]. In höherer Konzentration können α_2 -Ag gerinnungsfördernd wirken [86]. Obschon über schädliche kardi-ale Auswirkungen (Rhythmusstörungen) nach langfristigem Gebrauch von α_2 -Ag bei Herzinsuffizienzpatienten berichtet wurde, kann aufgrund des aktuellen Wissensstands der kurzfristige Einsatz von α_2 -Ag bei Patienten ohne manifeste Herzinsuffizienzzeichen in moderaten Dosen (cave: bei hohen Dosen Gefahr von thrombotischen Komplikationen) für die perioperative Medizin empfohlen werden. Eine selektivere Beeinflussbarkeit von α_2 -adrenergen Rezeptoren wäre außerordentlich wünschenswert, ist im Moment aber nicht möglich.

β -adrenerge Antagonisten (β -AA; β -Blocker)

Grundlagen. Auch wenn einige Effekte der β -AA durch zentrale Wirkungen zustande kommen können [77, 99], wirken sie im Wesentlichen auf der Rezeptorebene in den Endorganen, indem die β -adrenerge Signalübertragung vermindert wird (■ **Tabelle 1**). Dies ist ein grundsätzlicher Unterschied verglichen mit den meisten Wirkungen der α_2 -Ag. Wichtige Mechanismen der β -AA-vermittelten perioperativen Kardioprotektion sind [96]:

- Abschwächung der stressbedingten Steigerung der Herzfrequenz, wodurch die Sauerstoffbalance im Myokard verbessert und atherosklerotische Plaques stabilisiert werden (Abnahme der Scherkräfte).

- Verbesserung des Kalziumhaushalts und der Bioenergetik verlagern die ATP-Produktion von der Fettsäureoxidation zur weniger Sauerstoff verbrauchenden Glukoseoxidation.
- Die Verhinderung der Hyperphosphorylierung von Schlüsselproteinen führt zu einer verminderten Rezeptordesensibilisierung und zu einem kleineren diastolischen Kalziumionenleck via Ryanodin-Rezeptor.
- Hemmung der β_1 -AR-vermittelten Zytotoxizität (veränderte Genexpression, mechanische Entlastung des Ventrikels, verminderte Apoptose und Nekrose).
- Antiarrhythmische Effekte.

Im Gegensatz zu α_2 -Ag können beim Einsatz von β -AA ungünstige periphere Wirkungen durch die gegenregulatorische Produktion von Katecholaminen ausgeglichen werden, was teilweise die gute Tolerabilität dieser Substanzklasse erklärt [30, 50, 64, 98]. Andererseits kann ein direkter Block auf Rezeptorebene unter einer supramaximalen autonomen Stimulation stärker zytoprotektiv wirken (flacher Bereich der sigmoiden Dosis-Wirkungs-Kurve) als eine ledigliche Verminderung der Katecholaminspiegel, wie sie bei einer α_2 -Ag-Therapie beobachtet wird. Schließlich lässt eine selektive Hemmung der β_1 -AR-vermittelten toxischen Effekte die günstigen Effekte einer moderaten β_2 -Stimulation unbeeinflusst und kann so die hämodynamische Verträglichkeit weiter verbessern [96]. Bemerkenswerterweise steigert ein β_1 -AR-Antagonismus (β_1 -Blockade) die inotrope Antwort auf β_2 -Stimulatoren [34]. Wie Clonidin verbessern auch die β -AA die Baroreflex-Empfindlichkeit bei älteren hypertensiven Patienten und tragen so zur Stabilisierung des arteriellen

Tabelle 3

β-adrenerge Antagonisten: Effekte und Zusatzwirkungen

| Substanz | Selektivität β ₁ /β ₂ | Membran- stabilisierende Aktivität | Intrinsische sympathomimetische Aktivität | Lipid- löslichkeit | Ausscheidung | Spezielles |
|-------------|--|--|---|-----------------------|---------------------------|---|
| Propranolol | 2,1 | + | – | +++ | Hepatisch | Inverser Agonist |
| Metoprolol | 74 | – | – | + | Hepatisch, stereoselektiv | Inverser Agonist, β-AR↑ |
| Atenolol | 75 | – | – | – | Renal | – |
| Esmolol | 70 | – | – | – | Erythrozyten-Esterase | – |
| Bisoprolol | 119 | – | – | (+) | Hepatisch/renal | – |
| Celiprolol | ~300 | – | β ₂ + | – | Hepatisch/renal | β ₂ -Agonist |
| Nebivolol | 293 | – | – | + | Hepatisch | NO-Freisetzung, Bronchodilatation |
| Carvedilol | 7,2 | – | β ₁ +(?) | + | Hepatisch, stereoselektiv | Antioxidans, Antiadhäsivum, α ₁ -Antagonist, β-AR↓ |
| Bucindolol | 1,4 | – | +(?) | + | Hepatisch | α ₁ -Antagonist |

NO Nitric Oxide; + Effekt vorhanden; – Effekt fehlend; ? noch kontrovers beurteilt.

Blutdrucks bei. Eine β₁-Blockade kann die koronare Flow-Geschwindigkeitsreserve postischämisch und pharmakologisch nach Adenosinapplikation erhöhen [7]. Obwohl viele Zusatzeigenschaften einzelner β-AA mit ihrem klinischen Nutzen und ihrer Tolerabilität in Verbindung gebracht werden [82], muss dies für die perioperative Medizin noch genau untersucht werden. Dies gilt insbesondere für Patienten mit anamnestischer Herzinsuffizienz. Die Bevorzugung eines spezifischen Präparats aufgrund des pharmakologischen Profils kann jedoch in bestimmten klinischen Situationen von Vorteil sein (■ **Tabelle 3**).

Klinische Aspekte. Die Evidenz für den praktische Nutzen von β-AA zur Reduktion perioperativer kardialer Ereignisse („effectiveness“) ist wiederholt eingehend diskutiert worden [3, 67]. Basierend auf den klinischen Ergebnissen von hauptsächlich zwei randomisierten Studien [50, 64] wurde der perioperative Einsatz von β-AA in den revidierten Guidelines der American Heart Association (AHA) und des American College of Cardiology (ACC) über die perioperative Evaluation von Patienten für nichtherzchirurgische Eingriffe ausdrücklich empfohlen [21]. Mangano et al. [50] fanden in einer Kohorte von älteren männlichen Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder Risiken dafür und größeren (hauptsächlich abdominalen und vas-

kulären) Eingriffen eine Reduktion der 2-Jahresgesamtmortalität um 55% und der kardialen Mortalität um 65% bei kurzfristiger perioperativer Verabreichung von Atenolol verglichen mit Placebo. Poldermans et al. [64] fanden eine 10-fache Reduktion der perioperativen Inzidenz kardial bedingter Todesfälle und nichtfataler Herzinfarkte bei Patienten mit positiver Dobutamin-Stressechokardiographie anlässlich von Gefäßeingriffen, wenn sie perioperativ mit Bisoprolol behandelt wurden.

Obschon diese Studien aus einer Reihe von Gründen wiederholt und zum Teil richtigerweise kritisiert worden sind [49, 67], stellt eine perioperative β-Blockade zweifellos die effektivste Therapiemodalität zur Prävention perioperativer kardialer Komplikationen dar. Gemäß den genannten Guidelines der ACC/AHA sollten alle Patienten mit chronischer β-Blockade oder etablierter koronarer Herzkrankheit für größere (Gefäß)eingriffe perioperativ β-blockiert werden (gemäß Evidenzklassifikation der ACC/AHA Klasse 1). Alle anderen Indikationen für die präventive perioperative β-Blockade sind weniger klar evidenzbasiert und müssen in weiteren randomisierten klinischen Studien eingehender geklärt werden [41]. Dies gilt insbesondere für Patienten mit anamnestischer Herzinsuffizienz. In einem kürzlich publizierten Editorial, begleitend zu einem Artikel von London et al. [49] über die phy-

siologischen Grundlagen und klinischen Kontroversen der perioperativen β-Blockade, empfohlen Kertai et al. [38] die breite Anwendung einer perioperativen β-Blockade bei allen chirurgischen Patienten mit sogar nur einem einzigen koronaren Risikofaktor sowie eine langfristige Fortführung der perioperativen β-Blockade nach der Operation. Es muss hier betont werden, dass derart weitreichende Empfehlungen auf solideren Grundlagen beruhen müssen, namentlich auf randomisierten kontrollierten Studien. Keinesfalls sollten solche unbedachten Vorschläge zum Hindernis für notwendige zukünftige Forschungsprojekte auf dem wichtigen Gebiet der perioperativen Kardioprotektion werden oder sogar die Durchführung von randomisierten kontrollierten Studien zur Evaluation der perioperativen β-Blockade verunmöglichen aufgrund ungerechtfertigter Bedenken oder mangelhafter Wahrnehmung der aktuellen Evidenzlage.

Obschon die Titration von β-AA unter Verwendung der individuell bestimmten Ischämieschwelle (ermittelt durch nichtinvasive Stresstests, z. B. Fahrradergometrie) ein rationales Konzept darstellen würde, vor allem was potentielle Nebenwirkungen betrifft [68], so ist ein solches Vorgehen aus praktischen Gründen im klinischen Alltag kaum umsetzbar (hohe Kosten, erschwerte oder unmögliche Interpretierbarkeit aufgrund von vorbestehenden ST-Veränderun-

gen im EKG oder bei Linksschenkelblock). Nichtinvasive Stresstests können zudem nur unvollständig die tatsächlichen komplexen perioperativen Bedingungen simulieren, zu denen auch Veränderungen der Blutgerinnung und die Zytokinausschüttung gehören. Keinesfalls jedoch sollte eine perioperative β -Blockade als Rechtfertigung dafür missbraucht werden, wichtige präoperative Risikostratifizierungen oder indizierte invasive präoperative Interventionen zu unterlassen [25]. In diesem Zusammenhang ist von Bedeutung, dass bei kardialen Risikopatienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit, die sich einem größeren Gefäßeingriff zu unterziehen haben (Bauchaortenaneurysma, periphere arterielle Verschlusskrankheit) eine präoperative Revaskularisierung (koronare Intervention im Herzkatheterlabor oder eine koronare Bypasschirurgie) keine Verminderung der kardiovaskulären Kurz- oder Langzeitmortalität und -mortalität mit sich bringt [52]. Die Aktivierbarkeit von α - und β -AR kann durch „Down-Regulation“ (feedbackregulierte Verminderung der Rezeptordichte bei anhaltender erhöhter Stimulationsintensität) und Desensibilisierung bei Patienten mit Sepsis, Verbrennungen, Leberzirrhose, hämorrhagischem Schock und bei Herzoperationen am kardiopulmonalen Bypass vermindert sein [80]. Polymorphe Metabolisierungswege von β -AA können deren klinische Wirkung tiefgreifend beeinflussen. So können beispielsweise langsame Metabolisierer mit verschiedenen Varianten von CYP2D6 (Zytochrom P450-Isoform) erhöhte Plasmaspiegel von Metoprolol haben [36]. Dies ist nicht der Fall für Bisoprolol, welches unabhängig von genetischen Polymorphismen des Oxidationsweges metabolisiert wird [43]. Pharmakogenetische Unterschiede scheinen ebenfalls eine Ursache für die Variabilität der klinischen Wirksamkeit von β -AA bei schwarzen und asiatischen Patienten zu sein [1]. Schließlich sind β -AA von fraglichem Nutzen bei herzinsuffizienten Patienten mit Vorhofflimmern [27], und es ist möglich, dass dies in der perioperativen Periode ebenso der Fall ist.

Die koronare Herzkrankheit ist ein schwerer entzündlicher Prozess, der den ganzen koronaren Gefäßbaum befällt („Pan-koronaritis“). Da die Lokalisation eines perioperativen Myokardinfarkts sich nur in 50% der Fälle im Bereich einer (bekannten)

koronaren Hauptläsion („culprit lesion“) oder der kritischen Koronarstenose befindet [18], stellen präoperative Koronarinterventionen wie perkutane koronare Interventionen oder koronare Bypasschirurgie möglicherweise eine Ergänzung bzw. Vervollständigung des Schutzes dar, der durch eine perioperative β -Blockade bewerkstelligt wird, aber auf keinen Fall eine Alternative dazu. Eine präoperative Revaskularisierung scheint jedoch bei stabiler koronarer Symptomatik keinen Vorteil zu bringen [52]. Ob die Schutzwirkung einer perioperativen β -Blockade durch zusätzliche Gabe von Statinen noch potenziert werden kann und bei welchen Patientengruppen dies sinnvoll ist, muss in künftigen randomisierten kontrollierten Studien evaluiert werden; retrospektive Analysen sind unzulässig.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass eine perioperative β -Blockade aufgrund der verfügbaren Daten unbedingt nach den Richtlinien der AHA und des ACC [21] durchgeführt werden soll.

Praktische Durchführung. Eine perioperative β -Blockade sollte so früh wie möglich begonnen werden, idealerweise Wochen vor dem geplanten Eingriff. Patienten mit chronischer β -Blockade benötigen perioperativ häufig eine Dosiserhöhung. Das heißt, eine chronische β -Blockade ist nicht mit einem effektiven Schutz gleichzusetzen. Postoperativ sollte die perioperative β -Blockade mindestens eine Woche bis einen Monat (bei gefäßchirurgischen Patienten) weitergeführt und dann vorsichtig ausgeschlichen werden, um eine adrenerge Entzugssymptomatik zu vermeiden. Der aktuell empfohlene Gebrauch von Atenolol, Bisoprolol und Metoprolol ist ausgesprochen kostengünstig und sicher, wenn das Medikament sorgfältig und vorsichtig titriert wird [74]. Falls im Verlauf eine Bradykardie auftritt, ist es wichtig im Einzelfall abzuwägen, ob ein Therapieunterbruch auch wirklich notwendig ist.

Verschiedene praktische Konzepte zur Durchführung einer perioperativen β -Blockade sind beschrieben worden. In **■ Tabelle 4** werden die in den wichtigsten klinischen Studien überprüften Therapieschemen kurz dargestellt.

Das therapeutische Ziel ist in jedem Fall eine optimale Kontrolle der Herzfrequenz unter Vermeidung von Nebenwirkungen.

Da eine – an sich optimale – Bestimmung der individuellen, herzfrequenzbezogenen Ischämieschwelle [68] im klinischen Alltag oft nicht durchführbar ist, müssen in der Praxis als empirische Regeln absolute Herzfrequenz-Limiten dienen. Dabei ist eine obere Limite von 100/min für β -blockierte Patienten vermutlich in vielen Fällen zu hoch, da eine β -AA-Therapie per se „paradoxe“ die Ischämieschwelle erniedrigt, weshalb ein β -blockierter Patient bereits bei einer Frequenz von vielleicht 90/min (oder noch weniger) unter Umständen eine „relative Tachykardie“ aufweist [87].

Klinische Studien zu Indikationen außerhalb der perioperativen Kardioprotektion lassen die Vermutung zu, dass Bisoprolol gegenüber Atenolol in seiner kardioprotektiven Wirkung möglicherweise überlegen ist [24]. Im klinischen Einzelfall werden die spezifischen Umstände im Wesentlichen das Vorgehen bestimmen (z. B.: Eintritt am Operationstag? Medikation p.o. möglich?).

Dass bei Patienten mit sehr hohem kardialen Risiko eine perioperative β -Blockade keinen Schutz mehr bietet, wurde aufgrund retrospektiver Daten behauptet, scheint aber in dieser Darstellung nicht ganz korrekt. Vielleicht kann die Inzidenz der kardiovaskulären Ereignisse nicht mehr stark beeinflusst werden, wohl aber ihr Ausmaß (Herzinfarktgröße, Arrhythmien, Infarktmortalität). Wichtig ist, dass Patienten mit Diabetes mellitus, COPD oder kompensierter Herzinsuffizienz bei vorsichtiger Titration und sorgfältiger Überwachung für die kurze perioperative Zeitspanne eine perioperative β -Blockade mit einem β_1 -selektiven β -AA in den meisten Fällen gut tolerieren [24]. Auf keinen Fall sollten β -AA bei klinisch dekomensierter Herzinsuffizienz zum Einsatz kommen. Bei unklarer Tolerabilität kann mit Esmolol die Verträglichkeit eingeschätzt werden [92].

Klinische Umsetzung der perioperativen β -Blockade. Forschungsergebnisse bezüglich der perioperativen Regulierung des Sympathikotonus erfahren erhebliche Beachtung in Fachkreisen [90]. Dies zeigt sich insbesondere für die perioperative β -Blockade etwa durch die vielen Publikationen in renommierten Fachzeitschriften und durch das häufige Diskutieren dieses

Tabelle 4

Praktische Therapieschemen

| Medikament | Referenz | Applikation und Dosierung | Besonderheiten | Wirkdauer |
|---------------------------|--------------------------------------|---|---|---|
| Atenolol | Mangano 1996 [50] Zaugg 1999 [98] | Atenolol 5 mg-weise 5-minütlich i.v. titrieren auf 5–10 mg; nach OP-Ende nochmals 5 mg i.v. Ab 1. postoperativem Tag Atenolol p.o. entweder 1x tgl. 50 mg (Hf 55–65, BD syst. ≥ 100 mmHg) oder 1x tgl. 100 mg (wenn Hf > 65 , BP syst. ≥ 100 mmHg) | Beginn unmittelbar präoperativ i.v., postoperativ für ganze Hospitalisation | 12–24 h (oder länger, besonders bei älteren Patienten) |
| Bisoprolol/ Metoprolol | Poldermans 1999 [64] | Bisoprolol 5 mg 1x tgl., Steigerung auf 10 mg 1x tgl. falls Hf > 60 /min. Falls p.o. nicht möglich: Metoprolol i.v. titrieren z.B. 10 mg alle 6 h. | Beginn 1 Woche präoperativ; peri- und postoperativ weiter für 30 Tage nach Operation | Bisoprolol: 12–24 h Metoprolol: 6–8 h |
| Esmolol/ Metoprolol | Urban 2000 [88] | Esmolol-Infusion 300 mcg/kg/min für 1 min, dann ca. 50 mcg/kg/min, Ziel: Hf < 80 /min. Anschließend Metoprolol 2x 25 mg nach Hf. | Intraoperativ keine β -Blockade, Esmolol innerhalb 1 h postoperativ und bis nächsten Morgen, dann Metoprolol für 48 h | Esmolol: 10 min Metoprolol: 6–8 h |

Voraussetzungen zur Therapie mit β -AA: Gegebene Indikation nach AHA/ACC-Richtlinien und keine Kontraindikation. Allgemeines Vorgehen: Therapiebeginn idealerweise so früh wie möglich präoperativ. In den zitierten Studien wurde der Therapiebeginn zwischen einer Woche präoperativ [64], über unmittelbar präoperativ [50, 98], intraoperativ [98], bis sofort postoperativ [88] gewählt. Vorsichtige Titration des Medikaments insbesondere bei i.v.-Applikation nach Blutdruck und Herzfrequenz. Keine Medikamentenverabreichung bei Herzfrequenz < 50 –55/min und/oder systolischem Blutdruck < 100 mmHg [50, 64, 98]. Die Herzfrequenz sollte dabei auf eine Zielfrequenz von < 80 /min gesenkt werden. Das notwendige Monitoring richtet sich nach dem Patientenprofil.

Themas an internationalen Kongressen. Dennoch mehren sich Berichte darüber, dass diese Erkenntnisse oft nur zögerlich in der klinischen Praxis umgesetzt werden, selbst wenn Studienresultate bereits in Empfehlungen zum klinischen Vorgehen oder sogar in formale Richtlinien integriert worden sind. VanDenKerkhof et al. [90] führten eine schriftliche Befragung von 1234 (83%) Mitgliedern der kanadischen Anästhesisten-Fachgesellschaft CAS durch, welche von 54% der Angesprochenen beantwortet wurde. Während 95% der Antwortenden angaben, die relevante Fachliteratur über die perioperative β -Blockade zu kennen und 93% eine perioperative β -Blockade für Patienten mit bekannter koronarer Herzkrankheit im Zusammenhang mit einem nichtchirurgischen Eingriff für vorteilhaft hielten, gaben nur 57% von diesen an, in einer solchen Situation dann tatsächlich auch „regelmäßig“ oder „immer“ perioperativ β -Blocker zu verordnen. Für Patienten ohne manifeste koronare Herzkrankheit, jedoch mit koronaren Risikofaktoren gaben nur 41% der Befragten mit Kenntnis der Literatur an, „regelmäßig“ oder „immer“ in solchen Situationen β -Blocker zu verordnen. Nur 9% der Befragten gaben an, eine formale Richtlinie zur perioperativen β -Blockade in ihrer Institution zu besitzen.

Eine e-mail-gestützte Befragung von Anästhesisten, Chirurgen, Kardiologen und In-

ternisten der amerikanischen Gesundheitsorganisation „Department of Veterans Affairs“ (DVA; [48]) kam zu ähnlichen Resultaten. Bei Antwortraten von 40–60% je nach Fachgruppe waren 92% der Antwortenden der Ansicht, eine perioperative β -Blockade senke die kurzfristige perioperative Komplikationsrate und nur 60% waren auch der Ansicht, dass längerfristig Komplikationen reduziert würden. Für Patienten mit bekannter koronarer Herzkrankheit wurde der Einsatz einer perioperativen β -Blockade von deutlich mehr Antwortenden für wirksam erachtet (87%) als für Patienten, bei welchen lediglich Risikofaktoren vorlagen. Unterschiedlich fiel auch die Beurteilung der Effektivität einer perioperativen β -Blockade bei verschiedenen Risiken und bezüglich des Verabreichungsplans aus (verschiedene operative Eingriffe, Zeitpunkt des Therapiebeginns, Therapiedauer). Von den befragten Anästhesisten gaben wiederum nur 13% an, eine formale Richtlinie für die perioperative β -Blockade in ihrer Institution zu besitzen.

Bei beiden zitierten Studien ist davon auszugehen, dass aufgrund des Designs einer schriftlichen Befragung ein positiver Bias vorliegt, d. h. Nichtantwortende möglicherweise weniger Interesse respektive Kenntnisse hinsichtlich perioperativer β -Blockade besitzen. Dies würde bedeuten, dass in solchen Fällen die Anwendung einer an sich indizierten perioperativen

β -Blockade noch häufiger unterlassen wird als es bei den Befragten schon der Fall war. Über die Ursachen dieser zögerlichen Haltung zur perioperativen β -Blockade lässt sich nur spekulieren.

Eine postulierte Ursache ist, dass die perioperative β -Blockade in der Literatur teilweise kontrovers beurteilt wird [48, 90]. Ein Teil der Interviewten gab etwa an, größere randomisierte kontrollierte Studien abwarten zu wollen. Weitere mögliche Ursachen sind die Angst vor Nebenwirkungen, unklare perioperative Zuständigkeit für den Patienten (Anästhesisten beispielsweise sind nur teilweise für die perioperative Betreuung des Patienten verantwortlich) und nicht zuletzt auch Zeitmangel. Diese Befragungsergebnisse bestätigen verschiedene Untersuchungen, welche für Patienten mit klaren Indikationen die Einleitung einer perioperativen β -Blockade nur in etwa 30–40% der Fälle verzeichnen konnten [10, 75].

Epidemiologische Einschätzung des Benefits einer konsequenten perioperativen β -Blockade. Eine retrospektive Analyse von Lindenauer et al. [45] untersuchte Fälle von postoperativen Myokardinfarkten daraufhin, ob die Patienten eine perioperative β -Blockade erhalten hatten oder nicht. 81% dieser Patienten erwiesen sich retrospektive als ideale Kandidaten für eine perioperative β -Blockade (ge-

gebene Indikation aufgrund der Literatur, keine Kontraindikationen); von diesen hatten aber wiederum nur 52% eine perioperative β -Blockade erhalten. Wichtig ist die zusätzliche Beobachtung, dass die Mortalität bei Patienten, die trotz perioperativer β -Blockade einen perioperativen Myokardinfarkt erlitten, markant tiefer war als bei Patienten mit Myokardinfarkt ohne perioperative β -Blockade. Die Autoren schätzen, dass durch eine konsequente perioperative β -Blockade aller „idealer“ Kandidaten etwa 40% der perioperativen Myokardinfarkte hätten vermieden werden können.

Schmidt et al. [75] haben eine Einschätzung der potentiellen Auswirkung der Einführung einer klinischen Richtlinie für die perioperative β -Blockade auf die perioperative kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität erarbeitet. Die Patienten eines großen Operationstrakts wurden während einer einmonatigen retrospektiven Beobachtungsperiode bezüglich der Einschlusskriterien (Alter ≥ 18 Jahre, große nichtherzchirurgische Eingriffe, keine vorgängigen Eingriffe während der gleichen Hospitalisation) selektioniert. Von den selektionierten 158 Patienten erschienen 67 (42,4%) als ideale Kandidaten für eine perioperative β -Blockade (vorhandene Indikation aufgrund des kardialen Risikoprofils; keine Kontraindikation). Lediglich 25 (37%) dieser Idealkandidaten erhielten zu irgendeinem Zeitpunkt perioperativ einen β -Blocker. Eine Extrapolation der retrospektiven Daten der einmonatigen Zeitperiode auf die zu erwartenden Jahreszahlen ergab 560 bis 801 Patienten pro Jahr, die trotz klarer Indikationen keine perioperative β -Blockade erhielten. Zur Einschätzung der Risikoreduktion durch eine perioperative β -Blockade wurden Studienresultate von Mangano et al. [50] beigezogen, in welchen die „number needed to treat“ zur Verhinderung eines Todesfalls über ein Jahr 9 betrug. Zudem erfolgte ein Abzug von etwa 30% der Patienten, die im Verlauf wegen sekundär auftretender Kontraindikationen nicht mehr weiter therapiert werden konnten, und weiteren 50% der Patienten aufgrund des Umstands, dass eine klinische Richtlinie erfahrungsgemäß nur zu etwa 50% wirksam ist. So berechnet ergaben sich nach dem genannten Abzug für die untersuchte Institution 22 bis 31 Patienten pro Jahr, denen durch eine konsequente

perioperative β -Blockade das Leben hätte gerettet werden können (ohne Abzug hingegen 62 bis 89 Patienten pro Jahr). Analog erfolgte eine Berechnung von 80 bis 114 kardiovaskulären Komplikationen pro Jahr, die durch eine perioperative β -Blockade verhindert werden könnten („number needed to treat“ zu deren Verhinderung beträgt 7 gemäß Mangano et al. [50]). Die Gesamtkosten pro Jahr für die perioperative β -Blockade aller „idealer“ Patienten dieser Institution wurde auf 33.661–40.210 \$ berechnet (inklusive Medikamenten-Kosten, administrative Kosten der Richtlinien-Implementation einschließlich der entsprechenden Löhne) oder umgerechnet 1297–1530 \$ pro gerettetes Leben. Aufgrund der zu erwartenden Reduktion kardiovaskulärer Komplikationen wurden Gesamt-Einsparungen von 352.464–503.520 \$ berechnet (Grundlage: Kosten eines Myokardinfarkts in dieser Institution etwa 12.588 \$). Auch wenn diese Studie bedeutende methodische Grenzen aufweist und teilweise nicht endgültig bewiesene Umstände als gegeben verwendet, kann sie doch einen Hinweis auf die potentielle Möglichkeit geben, durch eine konsequente perioperative β -Blockade die perioperative kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität zu senken und dabei deutlich Kosten einzusparen.

Fleisher et al. [24] haben mit Hilfe eines computergestützten Modells die Kosteneffektivität verschiedener Strategien zur perioperativen β -Blockade abgeschätzt. Dabei wurden für 596 Patienten (elektive Aortenchirurgie), deren Daten einer Medicare-Datenbank entnommen wurden, einerseits der tatsächliche Verlauf aus der Datenbank rekonstruiert (im Spital verstorben, entlassen mit Diagnose akuter Myokardinfarkt, entlassen ohne Myokardinfarkt) und andererseits die entsprechend dem Verlauf entstandenen Kosten erfasst. Ein perioperativer Todesfall war dabei mit Zusatzbelastungen von 21.909 \$ für den Kostenträger (Medicare) verbunden, ein perioperativer Myokardinfarkt mit Zusatzbelastungen von 15.000 \$. Die entsprechenden Kosten für die Spitäler wurden mit durchschnittlich 75% der Kostenträgerbelastung eingeschätzt, für die genannten Risiken also 16.432 \$ respektive 11.250 \$. Unter Einbezug von Informationen aus der Literatur über die Risikobeeinflussung für verschiedene Risikogruppen durch unterschiedli-

che Therapiestrategien zur perioperativen β -Blockade wurde berechnet, welche Kosten der jeweilige Fall bei Anwendung verschiedener Konzepte zur perioperativen β -Blockade verursacht hätte (1. keine perioperative β -Blockade; 2. Bisoprolol präoperativ 7 Tage, dann Metoprolol i.v. und/oder Bisoprolol nach Titration; 3. kurz präoperativ Atenolol i.v., dann Atenolol p.o.; 4. intraoperativ Esmolol, postoperativ i.v. und dann p.o. Atenolol; 5. intraoperativ und bis 18 h p.o. Esmolol, dann Atenolol). Für eine Strategie mit Titration eines β -Blockers 7 Tage präoperativ wurde eine Netto-Kosteneinsparung von 500 \$ berechnet. Zwar erwiesen sich alle Strategien der perioperativen β -Blockade aufgrund dieser Berechnung als kosteneffektiv und wirksam, die Festlegung einer optimalen Strategie wird aber erst nach Vorliegen weiterer klinischer Studien möglich sein.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass aufgrund der genannten Studien schätzungsweise nur etwa 30–40% derjenigen Patienten eine perioperative β -Blockade erhalten, die aufgrund ihres Risikoprofils eine solche erhalten sollten. Die genannten Schätzungen beziehen sich allerdings auf Beobachtungsperioden, die teilweise bereits mehrere Jahre zurückliegen. Aufgrund der wachsenden Literatur ist nicht auszuschließen, dass eine perioperative β -Blockade aktuell eine etwas bessere Akzeptanz findet. Während die Schätzungen bezüglich Reduktion von Morbidität und Mortalität durch eine konsequente perioperative β -Blockade weitgehend auf den klinischen randomisierten kontrollierten Studien über eine perioperative β -Blockade beruhen (vgl. weiter unten), kommen verschiedene Hochrechnungen aufgrund dieser Risikoreduktion zum Schluss, dass eine konsequente perioperative β -Blockade zu bedeutenden Kosteneinsparungen in der perioperativen Medizin beitragen kann.

Regulierung des Sympathikotonus durch regionalanästhesiologische Verfahren

Allgemeine Bemerkungen

Etwa ein Drittel der chirurgischen Patienten hat eine Regionalanästhesie für den operativen Eingriff. Die analgetische

Wirksamkeit der Epiduralanästhesie wurde kürzlich wieder durch Berichte über koronare Bypassoperationen an wachen Patienten mit hohen Epiduralanästhesien eindrücklich dargelegt [4]. Im Allgemeinen reduzieren Regionalanästhesien die neurohumorale „Stress-Antwort“ auf einen chirurgischen Eingriff effektiver als Allgemeinanästhesien, insbesondere im Hinblick auf die Ausschüttung von Hormonen aus der Nebenniere. Obschon verschiedene Meta-Analysen geltend machen, Regionalanästhesie- und Analgesieverfahren seien der Allgemeinanästhesie bezüglich kardiovaskulärer und anderer Outcome-Indikatoren (tiefe Venenthrombosen, Lungenembolien, Transfusionsbedürftigkeit, Pneumonien und andere Infektionen, Ateminsuffizienz, Niereninsuffizienz, Hirnschlag) überlegen [5, 6, 71], haben die meisten großen randomisierten Studien klar gezeigt, dass die Auswahl der Anästhesietechnik die kardiale Morbidität und Mortalität nicht beeinflusst [58, 62, 63, 70]. Daher überwiegt aufgrund der vorliegenden klinischen Daten aktuell die Ansicht, dass andere Faktoren als die Art des Anästhesieverfahrens wohl wichtiger für das kardiale „Outcome“ der Patienten sind. Bezüglich einer endgültigen Netto-Benefit-Einschätzung von Regionalanästhesieverfahren vs. Allgemeinanästhesieverfahren bleibt jedenfalls nach wie vor Ungewissheit bestehen.

Spinalanästhesie

Grundlagen. Die Blockade von sympathischen Nerven (aus den Segmenten Th1-L2; kardiale sympathische Innervation, Nn. accelerantes aus den Segmenten Th1-Th5) kann während Spinalanästhesien zu plötzlichen und ausgeprägten physiologischen Veränderungen führen. Eine rasche Ausbreitung des Lokalanästhetikums im Subarachnoidalraum führt zur Blockade aller Fasern der anterioren und posterioren Nervenwurzeln einschließlich der sympathischen afferenten und efferenten Fasern. Auch direkte Wirkungen des Lokalanästhetikums im Rückenmark nach Penetration können für spezifische Anästhesiewirkungen verantwortlich gemacht werden. Der kurze Diffusionsweg zu B- und C-Fasern mit geringem Durchmesser exponiert diese Wirkung von Lokalan-

ästhetika besonders. Das Ausmaß der sympathischen Nervenblockade ist bei Spinalanästhesien oft viel ausgeprägter und weniger vorhersagbar als bei Epiduralanästhesien, wenn auch nur für eine begrenzte Zeitspanne. Wichtig ist die Feststellung, dass die sympathische Blockade normalerweise etwa zwei Dermatome über der sensiblen Blockade liegt, wobei dies aber bis zu sechs Dermatome sein können [16]. Die Ausbreitung der Blockade wird unter anderem durch das Alter des Patienten und seine Körperposition beeinflusst. Eine Ausbreitung nach proximal über das Niveau von Th1 hinaus führt nicht nur zu einem verminderten venösen Rückfluss zum Herzen und dabei zu einer Verlangsamung der Herzfrequenz, sondern kann auch die sympathische Stimulation des Herzens vollständig aufheben. Ein Blutdruckabfall während Spinalanästhesie ist in erster Linie eine Folge der starken Verminderung des venösen Rückflusses, die einen Abfall des Herzminutenvolumens um etwa 20% und des Schlagvolumens um etwa 25% verursacht. Der systemische Gefäßwiderstand bleibt abgesehen von einer minimalen arteriellen Vasodilatation nahezu unverändert (–5%).

Interessanterweise wurde eine Down-Regulation von lymphozytären β -AR nach Sectio caesarea nur bei Patientinnen, welche eine Allgemeinanästhesie für diesen Eingriff erhielten, nicht aber nach Spinalanästhesien beobachtet. Günstige Auswirkungen auf die Aufrechterhaltung der β -Rezeptordichte sowie auf die Stressantwort und Hämodynamik wurden unlängst auch für Patienten nachgewiesen, bei welchen für koronare Bypass-Operationen eine hohe Spinalanästhesie als Ergänzung zur Allgemeinanästhesie angelegt wurde [42].

Klinische Aspekte. Die Inzidenz von Herzstillständen während Spinalanästhesien ist bedeutsam (gemäß Schätzungen etwa 1:10.000 oder häufiger) und wird in erster Linie auf eine Dysbalance zwischen Sympathikus und Parasympathikus zurückgeführt [15]. Risikofaktoren für einen Herzstillstand unter Spinalanästhesie (und Epiduralanästhesie) sind [15, 65]:

- männliches Geschlecht,
- Herzfrequenz unter 60 pro min,
- ASA-Klasse 1 (!),

- Einnahme von β -Blockern (keine Daten aus prospektiven Studien!),
- Alter unter 50 Jahren,
- sensible Ausbreitung der Blockade proximal über Th6 hinaus.

Ein starker Blutdruckabfall kann bei bis zu 30% und eine Bradykardie bei 15% der Patienten auftreten. Prä-Hydrierung, langsame Injektion des Lokalanästhetikums und unilaterale Anlage der Blockade können einen Beitrag zur Verminderung von hämodynamischen Nebenwirkungen leisten [46]. Wenn die Ausbreitung der Spinalanästhesie vorsichtig und schrittweise mit einer Kathetertechnik erfolgt („kontinuierliche Spinalanästhesie“) kann das Risiko hypotensiver Episoden und kardialer Ischämieereignisse im Vergleich mit der üblichen Bolusinjektion deutlich gesenkt werden [23]. Kardiovaskuläre Nebenwirkungen können aber während Spinalanästhesie jederzeit auftreten, auch Stunden nach dem Eingriff [66].

Zusammenfassend ist die sympathische Nervenblockade, die durch eine Spinalanästhesie erreicht werden kann, eher unvorhersagbar, zeitlich limitiert (außer bei kontinuierlicher Spinalanästhesie) und mit einem beträchtlichen Risiko für hämodynamische Instabilität und Herzstillstände verbunden.

Epiduralanästhesie

Grundlagen. Dorsale und ventrale Wurzeln sind der primäre Wirkort der Epiduralanästhesie. Lokalanästhetika können allerdings auch die Dura passieren und in das Rückenmark eindringen. Im Allgemeinen hat sich eine genügende Anästhesie eingestellt bevor eine Sympathikusblockade so ausgeprägt wird, dass ein systemischer Blutdruckabfall eintritt. Veränderungen von arteriellem Blutdruck, Herzfrequenz und Herzminutenvolumen spiegeln die Ausbreitung der Nervenblockade wider, sind aber normalerweise weniger ausgeprägt als bei der Spinalanästhesie. Bei einer Blockade unterhalb von Th5 tritt selten eine ausgeprägte Hypotonie ein, da eine kompensatorische Vasokonstriktion in nichtblockierten, höheren Segmenten möglich ist. Bei proximaler Ausbreitung als Th5 kann die sympathische Innervation des Herzens von der Blockade mitbetroffen

fen sein und das Ausmaß einer kompensatorischen Vasokonstriktion abnehmen, was zusammen zu ausgeprägten Hypotonien führen kann, insbesondere bei hypovolämischen Patienten [11]. Ausbreitungen der Epiduralanästhesie bis zu einem proximalen Niveau von Th10 führen zwar zu einer Verstärkung des Blutflusses in den Beinen, vermindern aber den koronaren Blutfluss nicht, solange kein arterieller Blutdruckabfall eintritt [78]. Hohe epidurale Blockaden (>Th5) können zu einem Abfall des koronaren Blutflusses um bis zu 50% und zu einer Zunahme des koronaren Perfusionswiderstands führen. Da aber die myokardiale Arbeit gleichzeitig in noch größerem Ausmaß reduziert wird (Verminderung von Herzfrequenz und Kontraktilität), können unerwünschte Wirkungen ausbleiben. Eine Hypotonie bei lumbaler Epiduralanästhesie kann allerdings eine entgegengesetzte Auswirkung auf die myokardiale Sauerstoffbilanz haben. Eine kompensatorische sympathische Reflexaktivität in nichtblockierten thorakalen Segmenten kann die koronare Blutversorgung beeinträchtigen und zu Motilitätsstörungen in betroffenen Myokardarealen („wall motion abnormalities“) führen [72]. Eine Hypotonie bei lumbaler Epiduralanästhesie (proximales Niveau Th6-Th12) kann daher bei Risikopatienten grundsätzlich kritischer werden als bei thorakaler Epiduralanästhesie. Andererseits wurde sowohl bei lumbalen als auch bei thorakalen Epiduralanästhesien eine Verminderung der linksventrikulären Nachlast und eine Verbesserung der globalen und regionalen Ventrikelfunktion bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit beobachtet. Eine thorakale Epiduralanästhesie kann zudem einen erweiternden Einfluss auf den Durchmesser stenotischer Koronararterien ausüben [8]. Wie bei einer Therapie mit β -AA findet auch bei einer thorakalen Epiduralanästhesie eine Umverteilung des Blutflusses von epikardialen zu endokardialen Perfusionsgebieten statt [40]. Die Anwendung einer thorakalen Epiduralanästhesie führt dazu, dass nach Koronarokklusion ST-Segmentveränderungen weniger ausgeprägt und eine allfällige Infarktausdehnung weniger groß ist als ohne Epiduralanästhesie. Zusätzlich ist die postischämische funktionelle Erholung des Myokards deutlich besser (weniger „stunning“) [53].

Klinische Aspekte. Es gibt Berichte über die Wirksamkeit von thorakalen Epiduralanästhesien bei Patienten mit therapieresistenten Myokardischämien unter konventioneller Behandlung. Unter besonderen Umständen kann also eine thorakale Epiduralanästhesie in der Behandlung einer Angina pectoris der konventionellen antianginösen Therapie überlegen sein [53]. Einzelne Studien haben im Zusammenhang mit dem Einsatz der Epiduralanästhesie (alleine oder in Kombination mit einer Allgemeinanästhesie) eine Verbesserung des perioperativen kardialen Outcomes verzeichnet, allerdings lassen sich diese Beobachtungen bisher nicht genügend mit Daten aus randomisierten kontrollierten Studien mit großen Patientenzahlen belegen. Eine große randomisierte, nicht doppelblinde Multicenter-Studie mit 973 Patienten zeigte keine niedrigere Mortalität nach 30 Tagen bei Patienten, die sich abdominalchirurgischen Eingriffen in kombinierter Anästhesie (thorakale oder lumbale Epiduralanästhesie und postoperative epidurale Analgesie kombiniert mit Allgemeinanästhesie) unterzogen im Vergleich mit Allgemeinanästhesie alleine [62]. Dieses Resultat bestätigt die Beobachtungen anderer Untersucher [59, 89]. Hinsichtlich des pulmonalen Verlaufs hingegen fand eine Metaanalyse aufgrund der einbezogenen Studien eine signifikante Verbesserung des pulmonalen Outcomes bei Patienten mit postoperativer Epiduralanästhesie [5]. Bei Patienten nach koronaren Bypassoperationen wurden ferner weniger pulmonale Funktionseinschränkungen, Insulte, Verwirrtheit und akute Niereninsuffizienzen beobachtet, wenn postoperativ eine thorakale Epiduralanästhesie verwendet wurde [76]. Eine thorakale Epiduralanästhesie kann im Gegensatz zu Clonidin oder Dexmedetomidin durch die Hemmung spinaler sympathischer Reflexbögen den vorteilhaften Effekt haben, dass es nach abdominalchirurgischen Eingriffen weniger häufig zu Darmfunktionsstörungen kommt und die Erholung des Gastrointestinaltrakts rascher abläuft. Wichtig ist im Weiteren die Feststellung, dass eine thorakale Epiduralanästhesie bei Patienten mit bronchialer Hyperreaktivität sicher angewendet werden kann [33]. Obschon auch ein direkter Vergleich im Hinblick auf Kardioprotekti-

on bisher fehlt, lässt sich für die lumbale Epiduralanästhesie diesbezüglich weniger Schutzwirkung postulieren als für die thorakale Epiduralanästhesie. Bei thorakaler Einlage der Epiduralanästhesie ist im Weiteren offenbar auch die Komplikationsrate kleiner (einschließlich Kopfschmerzen nach Durapunktion, Verletzungen am Nervensystem und epidurale Hämatome (<1:100.000) mit Paraplegie).

Zusammenfassend ist die thorakale Epiduralanästhesie eine einzigartige Therapie-modalität, welche eine effektive Schmerzbehandlung mit antiadrenergen Eigenschaften verbindet. Theoretisch, jedoch bislang unbewiesen, hat sie auch den Vorteil einer geringeren kardialen Komplikationsrate bei Hochrisikopatienten, die sich großen chirurgischen Eingriffen unterziehen müssen [47].

Macht es Sinn, „sympathikomodulierende“ Therapien zu kombinieren?

Verschiedene antiadrenerge Therapien beeinflussen das autonome Nervensystem durch unterschiedliche Mechanismen und verändern daher die Hämodynamik auf verschiedene Weise (■ **Tabelle 5**). Deshalb stellt sich die Frage, ob diese unterschiedlichen Therapiemodalitäten kombiniert werden sollten, um einen optimalen kardioprotektiven Gesamteffekt zu erzielen. Einzelne Kombinationen wie z. B. β -AA oder α -Ag in Kombination mit Regionalanästhesie werden gelegentlich angewendet, ohne dass bisher eine prospektive Evaluation bezüglich eventuell vermehrter Nebenwirkungen und bezüglich des kardialen Outcomes vorliegt. Es gibt nur spärliche klinische und experimentelle Daten über Wirksamkeit und eventuell unerwünschte Effekte von kombinierten antiadrenergen Therapiekonzepten. Ein tierexperimenteller Vergleich zwischen thorakaler Epiduralanästhesie und β -AA bezüglich der Auswirkung auf hämodynamische Parameter bei wachen Ratten mit akutem Myokardinfarkt ergab folgende interessanten Resultate [9]: Während eine thorakale Epiduralanästhesie den linksventrikulären enddiastolischen Druck erniedrigte und der systemische Widerstand unverändert blieb, erhöhte Metoprolol dagegen beide Parameter. Herzfrequenz und Herz-

Tabelle 5

Hämodynamische Auswirkungen sympathikomodulierender Therapien

| Parameter | Therapieform | | | | |
|-------------------------------------|--------------|----------------|-------|-----|-------|
| | β -AA | α_2 -Ag | LEA | TEA | SA |
| Herzfrequenz | ↓ | ↓ | ↓/↔ | ↓ | ↓ |
| Arterieller Blutdruck | ↓ | (↑)/↓ | ↓ | ↓ | ↓ |
| Systemischer Gefäßwiderstand | (↑) | ↓ | ↓ | (↔) | (↔) |
| Linksventrikuläre Nachlast | ↓ | ↓ | ↓ | (↔) | (↔) |
| LVEDP | ↑ | ↑ | ↓ | ↓ | ↓ |
| Herzminutenvolumen (Cardiac Output) | ↓ | ↓ | ↑ | ↓ | ↓ |
| Koronarer Gefäßwiderstand | ↔ | ↔ | ↔/(↑) | (↓) | ↔/(↑) |
| Myokardiale VO ₂ | ↓ | ↓ | (↑) | ↓ | (↑) |
| Arrhythmien | ↓ | (↓) | ↔ | ↓ | ↔ |

β -AA β -adrenerge Antagonisten; α_2 -Ag α_2 -Agonisten; LEA lumbale Epiduralanästhesie; TEA thorakale Epiduralanästhesie; LVEDP linksventrikulärer enddiastolischer Druck; SA Spinalanästhesie; myokardiale VO₂ myokardialer Sauerstoffverbrauch; ↓ vermindert; ↑ vermehrt; ↔ unverändert; () variabel.

minutenvolumen („cardiac output“) wurden bei beiden Behandlungsgruppen gleichermaßen vermindert. Sehr wichtig ist der Befund in dieser Studie, dass die Anlage einer thorakalen Epiduralanästhesie unter maximaler Dosierung von Metoprolol keinerlei weitere hämodynamische Veränderung verursachte, insbesondere keinen weiteren Blutdruckabfall. Vergleichbar mit diesen Resultaten sind die Ergebnisse einer klinischen Studie über die Auswirkungen einer thorakalen Epiduralanästhesie (Th1-Th12) auf die kardiovaskulären Funktionen bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit unter β -AA-Therapie. Dabei trat kein weiterer Abfall von Herzfrequenz und arteriellem Blutdruck ein [83]. Es lässt sich daher vermuten, dass die günstigen hämodynamischen Auswirkungen der thorakalen Epiduralanästhesie zusammen mit den belegtermaßen „lebensrettenden“ Wirkungen der β -AA einen synergistischen Gesamteffekt entwickeln können. Eine gute hämodynamische Tolerabilität der perioperativen Kombination von β -AA mit Epiduralanästhesien wurde auch in klinischen, allerdings kleineren Studien beobachtet [64, 88].

Clonidin (oral oder intrathekal) kann zwar die Wirkung von Regionalanästhesien oder regionalen Analgesien verlängern, erhöht aber auch die Inzidenz von Hypotonie und Bradykardie [19]. Wichtig ist die Beobachtung, dass die Korrektur einer epiduralanästhesieinduzierten Hypotonie eine vorübergehende Myokardisch-

ämie verursachen kann [72]. Obgleich die Inzidenz von bradykarden und hypotonen Episoden im Rahmen einer Kombination von zentralen Nervenblockaden mit β -AA oder α_2 -Ag signifikant erhöht sein kann, ist es durchaus möglich, dass eine solche Kombination insgesamt eine Reduktion von ischämischen kardialen Ereignissen sowie kurz- und längerfristigen kardialen Komplikationen bewirken kann. Diese Hypothese muss allerdings in künftigen randomisierten klinischen Studien überprüft werden. Die Kombination von β -AA mit α_2 -Ag erscheint dagegen weniger sinnvoll mit Ausnahme der Regionalanästhesie-ergänzenden intrathekalen oder epiduralen Applikation von α_2 -Ag. Es liegen nämlich Berichte vor über eine erhöhte Inzidenz von Bradykardie und Hypotonie bei Verabreichung von Mivazerol und Dexmedetomidin alleine [84], welche bei gleichzeitiger Verabreichung von β -AA noch verstärkt werden könnten. Die Kombination von β -AA mit α_2 -Ag erscheint auch aufgrund der folgenden Beobachtungen problematisch: Die gleichzeitige Verabreichung von Clonidin mit dem nichtselektiven β -AA Sotalol hebt die hypotensiven Effekte auf und führt eher zu einer Erhöhung des arteriellen Blutdrucks, während der β_1 -selektive β -AA Atenolol die hypotensiven und bradykardisierenden Wirkungen von Clonidin bei Patienten mit arterieller Hypertonie (im Gegensatz zum nichtselektiven β -AA Propranolol) verstärkt [44]. Verabreichung des selektiven

α_1 -Antagonisten Prazosin zusammen mit Clonidin führt zu einer stärkeren Blutdrucksenkung, beeinflusst aber die Herzfrequenz nicht. Während Clonidin ein geeignetes Medikament zur Therapie des β -AA-Entzugssyndroms ist, kann umgekehrt der Einsatz von β -AA bei einem α_2 -Ag-Entzugssyndrom gefährlich sein (blutdrucksteigernde Wirkung von β -AA während Clonidin-Entzugssyndrom).

Zusammenfassend bestehen zur Zeit keine Anhaltspunkte für eine vorteilhafte Auswirkung einer Kombination von antiadrenergen Therapien mit Ausnahme der Kombination von Regionalanästhesieverfahren mit β -AA oder vor allem intrathekal verabreichten α_2 -Ag. Aufgrund ihrer einfachen Verabreichung, ihrem guten Sicherheitsprofil und ihrem wesentlichen und vorteilhaften Einfluss auf grundlegende physiologische Abläufe im Herzen sind die β -AA zur Zeit die therapeutische Maßnahme der Wahl zur Prävention von perioperativen kardialen Komplikationen.

Klinische Bedeutung adrenerger Polymorphismen: Ein Ausblick in die perioperative Medizin von morgen

Genetische Heterogenität bildet die Grundlage der interindividuellen Variabilität und beeinflusst damit nicht nur den kardiovaskulären Phänotyp sondern auch den Krankheitsverlauf vieler kardiovaskulären Erkrankungen [79, 95]. Im Un-

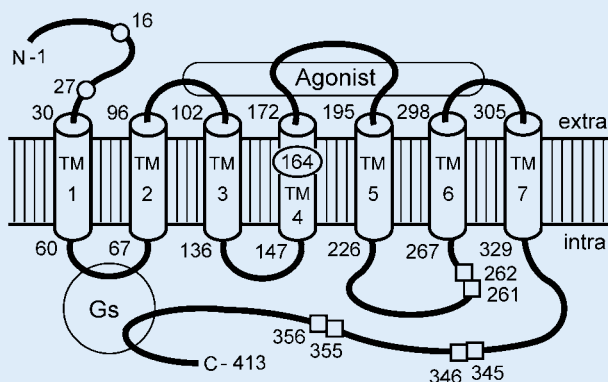


Abb. 2 ▲ Strukturschema des menschlichen β_2 -adrenergen Rezeptors (β_2 -AR) in Homologie zur 3D-Struktur des Rinder-Photorezeptors Rhodopsin. Der β_2 -AR gehört in die über 1500 Mitglieder umfassende Familie der G-Protein gekoppelten Rezeptoren. Bis heute ist nur die 3D-Struktur von Rhodopsin bekannt. Die erste und letzte Aminosäure der 7 transmembranen α -Helices (Zylinder TM1-TM7) ist angegeben. N-1: Aminoterminus und C-413: carboxyterminale Aminosäure. Die Positionen 16, 27 und 164 bezeichnen die klinisch relevanten Polymorphismen. Quadrate bezeichnen durch verschiedene Proteinkinasen phosphorylierbare Serinreste, was zu Desensibilisierung und Internalisierung des Rezeptors führen kann. Die extrazellulären Schlaufen zwischen TM2/TM3, TM4/TM5 und TM6/TM7 bilden die Bindungsstelle für Agonisten. Das stimulierende Gs- (oder das inhibitorische Gi-) Protein bindet an die intrazelluläre Schlaufe zwischen TM1/TM2 und an die carboxyterminale Domäne. Extra: extrazelluläre und intra: intrazelluläre Seite

terschied zu seltenen Mutationen, die eine bestimmte hereditäre Krankheit bedingen können, haben die Polymorphismen per definitionem eine Allelhäufigkeit von über 1%. Die meisten Polymorphismen (etwa 90%) stellen einen einzigen Basenaustausch in der Nukleotidsequenz des Genoms dar („single nucleotide polymorphism“, SNP, ausgesprochen „SNIP“). Das menschliche Genom enthält etwa 10 Millionen SNPs, also etwa ein SNP pro 300 Basen (die totale Basenlänge beträgt um die 3 Milliarden). Die restlichen 10% der Polymorphismen beruhen auf einem Verlust (Deletion) oder einer zusätzlichen Einfügung (Insertion) von verschiedenen langen Nukleotidsequenzen. Ein SNP in einem kodierenden DNS-Abschnitt (Exon) kann infolge der teilweisen Degeneration des genetischen Codes (mehr als ein Triplet Codon pro Aminosäure) keine Veränderung („synonymous polymorphism“) oder aber eine Veränderung einer bestimmten Aminosäure im Protein („non-synonymous polymorphism“) auslösen. Eine Veränderung der Aminosäuresequenz im Protein kann wiederum ohne Folge bleiben oder das Protein wird in seiner Funktion verändert (Beeinträchtigung oder unkon-

trollierbare Steigerung der Funktion), was die Reaktionsweise eines Individuums gegenüber Krankheit, Umwelteinflüssen (Bakterien, Viren, Toxinen, chemische Substanzen) und Therapien beeinflussen kann. SNPs, die nicht selber direkt an einer Krankheit beteiligt sind, können als Marker zur Lokalisation von Chromosomenstellen („gene locus“) dienen, die mit der Krankheit im Zusammenhang stehen. Auf diesem Weg können krankheitsauslösende Gendefekte identifiziert werden.

Zur Zeit sind in 7 der 9 bekannten adrenergen Rezeptorsubtypen nichtsynonyme Polymorphismen gefunden worden [79, 95]. Die möglichen Auswirkungen der einzelnen Polymorphismen werden experimentell mit der Technik der heterologen Expression in Zellsystemen in vitro wie auch in transgenen Tiermodellen in vivo intensiv untersucht. Für einzelne dieser Polymorphismen sind klinische Korrelate, die mit den experimentellen Befunden übereinstimmen, beschrieben worden (ausführliche Diskussionen in [79, 95]). Für gewisse andere Polymorphismen scheinen die klinischen Beobachtungen die experimentellen Befunde nicht zu bestätigen oder diesen sogar zu widersprechen.

Aus Platzgründen müssen wenige Beispiele genügen, um die Übereinstimmung der klinischen Erfahrungen mit den experimentellen Befunden bei einzelnen Polymorphismen zu belegen. Selbst in den Fällen, da vordergründig Diskrepanzen zu bestehen scheinen, führt die vertiefte Analyse der Kombination von mehreren Polymorphismen in einem einzigen Gen oder über mehrere Gene verteilt zu einem mechanistischen Verständnis der experimentellen und klinischen Daten. Werden mehrere allelische Polymorphismen in Serie zusammen vererbt, wird dieser Genabschnitt als Haplotyp bezeichnet. Je weiter zwei Polymorphismen auf einem Genabschnitt voneinander entfernt liegen, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass diese bei genetischen Umlagerungen voneinander getrennt werden. Wenn aber diese beiden Polymorphismen konstant zusammen vererbt werden, drückt sich das in einem „linkage disequilibrium“ aus.

Ein ausgeprägtes „linkage disequilibrium“ wurde für mehrere Polymorphismen im β_2 -AR beschrieben [79, 95]. Im β_2 -AR kommen neun verschiedene Punktmutationen vor, wovon vier nichtsynonym sind, die zu Veränderungen der Aminosäuresequenz führen: Glycin16Arginin, Glutamin27Glutamat, Valin34Methionin und Threonin164Isoleucin. Die Allelfrequenz des Codons-34 liegt unter 1%. Die Mutationen der Codons 16, 27 und 164 haben funktionelle Auswirkungen. Die ungefähre Lokalisation der drei klinisch relevanten Mutationen ist in dem schematischen Modell des β_2 -AR angegeben (■ Abb. 2). Diese Lokalisation wurde erst infolge der kürzlich publizierten neuen Strukturuntersuchungen möglich [26, 31]. Insgesamt wurden fünf Polymorphismen in der ersten Hälfte des β_2 -AR sowie weitere acht in der dem kodierenden Genabschnitt vorgelegerten Promotorenregion gefunden. Eine bestimmte Mutation in der Promotorenregion hat klinische Auswirkungen, indem sie die Expression des β_2 -AR entscheidend beeinflusst (Hoch- oder Herunterregulation). Dies wiederum kann die Wirkung einer Mutation im Eiweiß des β_2 -AR verstärken oder abschwächen. Damit wird verständlich, dass bei Haplotypen Befunde, welche nur eine Mutation betreffen, die klinischen Beobachtungen nicht erklären können. Nach „Linkage-Analysen“

der 13 Polymorphismen im β_2 -AR wurden von den 8192 Kombinationsmöglichkeiten erstaunlicherweise nur 12 Haplotypen gefunden, von denen nur vier in verschiedenen Ethnien unterschiedlich häufig vorkommen [20]. Die übrigen acht Haplotypen kommen bei Kaukasiern <1% und bei anderen Ethnien <5% vor. Dies zeigt die strenge Selektion, der ungünstige Haplotypen unterliegen. Rezente komplexe Haplotypen müssen über Tausende von Generationen, also über Hunderttausende von Jahren, bewahrt worden sein. Demgegenüber sind neue krankheitsverursachende Einzelmutationen immer möglich.

In der Folge werden Beispiele für die klinische Relevanz einzelner Polymorphismen erörtert. Die Deletion 301–303 von drei Glutamatresten im α_{2B} -AR führt infolge verminderter Phosphorylierung zu einer verminderten Desensibilisierung, was sich folgerichtig klinisch als Risikofaktor für akute koronare Episoden manifestiert [79, 81]. Da sich diese Resistenz gegen Desensibilisierung nur vorübergehend bei akuter Sympathikusstimulation bemerkbar macht, ist sie nicht per se mit essentieller Hypertonie gekoppelt. Die Deletion 322–325 von vier Aminosäuren im α_{2C} -AR kommt bei 38% der Afro-Amerikaner und bei nur 4% der Kaukasier vor und vermindert die Kopplung des Rezeptors mit dem inhibitorischen Gi-Protein (verstärkte Aktivität der Adenylylzyklase mit kardiotoxischer β_1 -AR-Komponente). Der homozygote Fall stellt klinisch ein ausgeprägtes Risiko für Herzversagen dar [79, 95]. Die selten (2–5%) vorkommende Mutation von Threonin164 zu Isoleucin im β_2 -AR (**Abb. 2**) hemmt die Kopplung mit dem aktivierenden Gs-Protein (ungenügende β_1 -AR-Stimulation) und führt bereits im heterozygoten Fall zu Herzversagen mit stark erhöhter Mortalität. Ein homozygoter Fall von Isoleucin164 wurde nie beobachtet und scheint daher mit dem Leben nicht vereinbar.

Das normalerweise im β_1 -AR vorkommende Glycin389 dämpft die Kopplung mit dem stimulierenden Gs-Protein, während die Mutation zu Arginin389 diese Dämpfung aufhebt. Allerdings führt diese letztere Variante erst in Kombination mit der Deletion 322–325 im α_{2C} -AR zu einem stark erhöhten Risiko für Herzversagen. Diese klinisch relevante Kombination zweier Mutationen in zwei verschie-

denen ARs ist viel häufiger bei Afro-Amerikanern als bei Kaukasiern anzutreffen [79, 95]. Die komplexe Situation mit den in wenigen Haplotypen kombinierten Polymorphismen des β_2 -AR lässt sich folgendermaßen zusammenfassen, wobei die experimentellen Befunde der einzelnen Mutationen in isolierter Untersuchung kaum zum Verständnis der klinischen Beobachtungen beitragen. Beide Positionen 16 und 27 tragen zur Langzeitentwicklung von essentieller Hypertonie bei [12]. Glycin16 ist bereits mit einem höheren Blutdruck assoziiert als Arginin16. Eine weitere lineare Zunahme des Blutdruckes kann folgenden Allelkombinationen zugeordnet werden: Glycin16/Glycin16 < Glycin16/Glutamat27 < Glutamat27/Glutamat27.

Im Hinblick auf die multigene Natur der Hypertonie kann es nicht erstaunen, dass die β_2 -AR Polymorphismen nur etwa 2% zur gesamten Blutdruckvariation in der kaukasischen Bevölkerung beitragen. Die chronische Hypertonie-Entwicklung mag ferner durch unvorhergesehene adaptive und umweltbedingte Interaktionen beeinflusst werden. Trotzdem können die β_2 -AR Polymorphismen bei Bevölkerungsgruppen eine signifikante Bedeutung erlangen. In einer Metastudie (einbezüglich V-HeFT-1, V-HeFT-2, SOLVD, US-Carv, BEST, MERIT-HF) hatten Afro-Amerikaner einen durchschnittlich um 67% höheren Blutdruck als Nicht-Afro-Amerikaner [29]. Umgekehrt zeigten Nicht-Afro-Amerikaner eine um 96% häufigere Inzidenz einer koronaren Herzkrankheit als Afro-Amerikaner. Beide Bevölkerungsgruppen profitierten bezüglich Mortalität in etwa gleichem Ausmaß von einer Therapie mit β -AA und/oder ACE-Hemmern, auch wenn der Blutdruck bei den Afro-Amerikanern weniger stark gesenkt wurde. Zusätzlich erhöhte aber Bucindolol in der BEST-Studie die Mortalität bei den Afro-Amerikanern deutlich, während sich bei den Nicht-Afro-Amerikanern bei Abbruch der Studie nach zwei Jahren eine tendenzielle Verringerung der Mortalität abzeichnete.

Wie wir kürzlich ausführlich diskutierten [95], sollten neben größeren Kohortenstudien über die Wirksamkeit von β -AA nachführend auch kleinere Studien mit Rezeptorsubtypen-spezifischen β -AA an genotypisierten Patienten durchgeführt werden. Nur auf diese Weise wird eine patien-

tenbezogene therapeutische Strategie zur effizienteren Kardioprotektion in der perioperativen Phase ausgearbeitet werden können. Damit liegen wesentliche Aspekte der perioperativen Medizin der Zukunft in einer auf „gene profiling“ basierten, individualisierten Pharmakotherapie.

Fazit für die Praxis

Eine selektive Stimulation von adrenergen Rezeptoren führt zu subtypspezifischen erwünschten oder unerwünschten Wirkungen im Myokard. Eine Feinabstimmung der komplexen adrenergen Signalübermittlung kann zu einer optimalen Kardioprotektion führen. Dies ist insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion nötig, wo ein gewisser Sympathikotonus lebensnotwendig sein kann. α_2 -Ag reduzieren den Sympathikotonus unselektiv, während β_1 -AA selektiver wirken. Leider stehen keine subtypspezifischen α_2 -Ag zur Verfügung. Regionale Anästhesietechniken kombinieren eine wirksame Form der Schmerztherapie mit hemmenden, aber schwer vorausagbaren Wirkungen auf das sympathische Nervensystem. Die Verabreichung von β -AA ist belegtermaßen ausgesprochen wirksam in der Prävention von perioperativen kardialen Komplikationen. Allerdings muss ihr Einsatz bei eingeschränkter Herzfunktion wohl überlegt sein und die Titration langsam erfolgen. Leider existiert auch unter dem Rüstzeug sympathomodulierender Therapien keine Wunderwaffe gegen perioperative kardiale Komplikationen. Nur eine genaue Kenntnis der komplexen adrenergen Signalübermittlungswege, des intrazellulären Kalziumhaushalts sowie der relevanten genetischen Polymorphismen wird zu neuartigen, noch wirksameren Strategien zur perioperativen Kardioprotektion führen.

Korrespondierende Autoren

Dr. J. Wacker



Institut für Anästhesiologie,
Universitätsspital Zürich,
Rämistrasse 100,
8091 Zürich, Schweiz
E-Mail: johannes.wacker@usz.ch

PD Dr. M. Zaugg DEAA



Institut für Anästhesiologie
und Institut für Pharmakologie
und Toxikologie,
Universitätsspital Zürich,
Rämistrasse 100,
8091 Zürich, Schweiz
E-Mail: michael.zaugg@usz.ch

Danksagung

Teile der vorliegenden Arbeit wurden durch Beiträge des Schweizerischen Nationalfonds (3200–063417.00 und 3200130–1039880/1), der Schweizerischen Herzstiftung und der Schweizerischen Gesellschaft für Anästhesiologie und Reanimation finanziell unterstützt. Die Autoren danken Frau Dr. med. Ursula Dittl und Frau Dr. phil. Eliana Lucchinetti für die Durchsicht und Korrektur des Manuskripts.

Interessenkonflikt: Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen.

Literatur

1. Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators (2001) A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 344:1659–1667
2. Amar D, Fleisher M, Pantuck CB et al. (1998) Persistent alterations of the autonomic nervous system after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 89:30–42
3. Auerbach AD, Goldman L (2002) beta-Blockers and reduction of cardiac events in noncardiac surgery: scientific review. *Jama* 287:1435–1444
4. Aybek T, Kessler P, Dogan S et al. (2003) Awake coronary artery bypass grafting: utopia or reality? *Ann Thorac Surg* 75:1165–1170
5. Ballantyne JC, Carr DB, deFerranti S et al. (1998) The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. *Anesth Analg* 86:598–612
6. Beattie WS, Badner NH, Choi P (2001) Epidural analgesia reduces postoperative myocardial infarction: a meta-analysis. *Anesth Analg* 93:853–858
7. Billinger M, Seiler C, Fleisch M, Eberli FR, Meier B, Hess OM (2001) Do beta-adrenergic blocking agents increase coronary flow reserve? *J Am Coll Cardiol* 38:1866–1871
8. Blomberg S, Emanuelsson H, Kvist H et al. (1990) Effects of thoracic epidural anesthesia on coronary arteries and arterioles in patients with coronary artery disease. *Anesthesiology* 73:840–847
9. Blomberg S, Ricksten SE (1990) Effects of thoracic epidural anesthesia on central haemodynamics compared to cardiac beta adrenoceptor blockade in conscious rats with acute myocardial infarction. *Acta Anaesthesiol Scand* 34:1–7
10. Boersma E, Poldermans D, Bax JJ et al. (2001) Predictors of cardiac events after major vascular surgery: Role of clinical characteristics, dobutamine echocardiography, and beta-blocker therapy. *Jama* 285:1865–1873
11. Bonica JJ, Kennedy WF, Akamatsu TJ, Gerbershagen HU (1972) Circulatory effects of peridural block: 3. Effects of acute blood loss. *Anesthesiology* 36:219–227
12. Bray MS, Krushkal J, Li L et al. (2000) Positional genomic analysis identifies the beta(2)-adrenergic receptor gene as a susceptibility locus for human hypertension. *Circulation* 101:2877–2882
13. Bristow M (2003) Antiadrenergic therapy of chronic heart failure: surprises and new opportunities. *Circulation* 107:1100–1102
14. Bristow MR (2000) beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 101:558–569
15. Carpenter RL, Caplan RA, Brown DL, Stephenson C, Wu R (1992) Incidence and risk factors for side effects of spinal anesthesia. *Anesthesiology* 76:906–916
16. Chamberlain DP, Chamberlain BD (1986) Changes in the skin temperature of the trunk and their relationship to sympathetic blockade during spinal anesthesia. *Anesthesiology* 65:139–143
17. Coats AJ (1999) Heart Failure 99 – the MOXCON story. *Int J Cardiol* 71:109–111
18. Dawood MM, Gupta DK, Southern J, Walia A, Atkinson JB, Eagle KA (1996) Pathology of fatal perioperative myocardial infarction: implications regarding pathophysiology and prevention. *Int J Cardiol* 57:37–44
19. Dobrydnjov I, Axelsson K, Samarutell J, Holmstrom B (2002) Postoperative pain relief following intrathecal bupivacaine combined with intrathecal or oral clonidine. *Acta Anaesthesiol Scand* 46:806–814
20. Drysdale CM, McGraw DW, Stack CB et al. (2000) Complex promoter and coding region beta 2-adrenergic receptor haplotypes alter receptor expression and predict in vivo responsiveness. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97:10483–10488
21. Eagle KA, Berger PB, Calkins H et al. (2002) ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery—executive summary a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *Circulation* 105:1257–1267
22. Ebert TJ (1999) Is gaining control of the autonomic nervous system important to our specialty? *Anesthesiology* 90:651–653
23. Favarel-Garrigues JF, Sztrark F, Petitjean ME, Thicoipe M, Lassié P, Dabadie P (1996) Hemodynamic effects of spinal anesthesia in the elderly: single dose versus titration through a catheter. *Anesth Analg* 82:312–316
24. Fleisher LA, Corbett W, Berry C, Poldermans D (2004) Cost-effectiveness of differing perioperative beta-blockade strategies in vascular surgery patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 18:7–13
25. Fleisher LA, Eagle KA, Shaffer T, Anderson GF (1999) Perioperative- and long-term mortality rates after major vascular surgery: the relationship to preoperative testing in the medicare population. *Anesth Analg* 89:849–855
26. Freddolino PL, Kalani MY, Vaidehi N et al. (2004) Predicted 3D structure for the human beta 2 adrenergic receptor and its binding site for agonists and antagonists. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:2736–2741
27. Fung JW, Chan SK, Yeung LY, Sanderson JE (2002) Is beta-blockade useful in heart failure patients with atrial fibrillation? An analysis of data from two previously completed prospective trials. *Eur J Heart Fail* 4:489–494
28. Gaffney TE, Braunwald E (1963) Importance of the adrenergic nervous system in the support of circulatory function in patients with congestive heart failure. *Am J Med* 34:320–324
29. Goldstein S (2004) Beta blocker therapy in African American patients with heart failure. *Heart Fail Rev* 9:161–167
30. Gottlieb SS, Fisher ML, Kjekshus J et al. (2002) Tolerability of beta-blocker initiation and titration in the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Circulation* 105:1182–1188
31. Gouldson PR, Kidley NJ, Bywater RP et al. (2004) Toward the active conformations of rhodopsin and the beta2-adrenergic receptor. *Proteins* 56:67–84
32. Gregorini L, Marco J, Farah B et al. (2002) Effects of selective alpha1- and alpha2-adrenergic blockade on coronary flow reserve after coronary stenting. *Circulation* 106:2901–2907
33. Groeben H (2000) Effects of high thoracic epidural anesthesia and local anesthetics on bronchial hyperreactivity. *J Clin Monit Comput* 16:457–463
34. Hall JA, Kaumann AJ, Brown MJ (1990) Selective beta 1-adrenoceptor blockade enhances positive inotropic responses to endogenous catecholamines mediated through beta 2-adrenoceptors in human atrial myocardium. *Circ Res* 66:1610–1623
35. Hayashi Y, Maze M (1994) Drugs affecting adrenoceptors: alpha2-agonists. In: Bowdle TA, et al. *The Pharmacologic Basis of Anaesthesiology*. Churchill Livingstone, New York, pp 602–623
36. Jonkers RE, Koopmans RP, Portier EJ, van Boxtel CJ (1991) Debrisoquine phenotype and the pharmacokinetics and beta-2 receptor pharmacodynamics of metoprolol and its enantiomers. *J Pharmacol Exp Ther* 256:959–966
37. Kamibayashi T, Maze M (2000) Clinical uses of alpha2-adrenergic agonists. *Anesthesiology* 93:1345–1349
38. Kertai MD, Bax JJ, Klein J, Poldermans D (2004) Is there any reason to withhold beta blockers from high-risk patients with coronary artery disease during surgery? *Anesthesiology* 100:4–7
39. Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM (1999) alpha-2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia* 54:146–165
40. Klassen GA, Bramwell RS, Bromage PR, Zborowska-Sluis DT (1980) Effect of acute sympathectomy by epidural anesthesia on the canine coronary circulation. *Anesthesiology* 52:8–15
41. Kleinman B (2003) Perioperative beta-blockade requires further study – not standard of care. *APSF Newsletter* 17:55
42. Lee TW, Grocott HP, Schwinn D, Jacobsohn E (2003) High spinal anesthesia for cardiac surgery: effects on beta-adrenergic receptor function, stress response, and hemodynamics. *Anesthesiology* 98:499–510
43. Leopold G (1986) Balanced pharmacokinetics and metabolism of bisoprolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 8 Suppl 1:1516–20
44. Lilja M, Jounela AJ, Juustila H, Mattila MJ (1980) Interaction of clonidine and beta-blockers. *Acta Med Scand* 207:173–176
45. Lindenaue PK, Fitzgerald J, Hoople N, Benjamin EM (2004) The potential preventability of postoperative myocardial infarction: underuse of perioperative beta-adrenergic blockade. *Arch Intern Med* 164:762–766
46. Liu SS, McDonald SB (2001) Current issues in spinal anesthesia. *Anesthesiology* 94:888–906

47. Loick HM, Schmidt C, Van Aken H et al. (1999) High thoracic epidural anesthesia, but not clonidine, attenuates the perioperative stress response via sympatholysis and reduces the release of troponin T in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 88:701–709
48. London MJ, Itani KM, Perrino AC Jr et al. (2004) Perioperative beta-blockade: a survey of physician attitudes in the department of Veterans Affairs. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 18:14–24
49. London MJ, Zaugg M, Schaub MC, Spahn DR (2004) Perioperative beta-adrenergic receptor blockade: physiologic foundations and clinical controversies. *Anesthesiology* 100:170–175
50. Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I (1996) Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N Engl J Med* 335:1713–1720
51. Mathias CJ, Reid JL, Wing LM, Frankel HL, Christensen NJ (1979) Antihypertensive effects of clonidine in tetraplegic subjects devoid of central sympathetic control. *Clin Sci (Lond)* 57 [Suppl 5]:425s–428 s
52. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE et al. (2004) Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med* 351:2795–2804
53. Meissner A, Rolf N, Van Aken H (1997) Thoracic epidural anesthesia and the patient with heart disease: benefits, risks, and controversies. *Anesth Analg* 85:517–528
54. Morita K, Mori H, Tsujioka K et al. (1997) Alpha-adrenergic vasoconstriction reduces systolic retrograde coronary blood flow. *Am J Physiol* 273:H2746–2755
55. Nishikawa T, Dohi S (1991) Oral clonidine blunts the heart rate response to intravenous atropine in humans. *Anesthesiology* 75:217–222
56. Nishikawa T, Kimura T, Taguchi N, Dohi S (1991) Oral clonidine preanesthetic medication augments the pressor responses to intravenous epinephrine in awake or anesthetized patients. *Anesthesiology* 74:705–710
57. Nishina K, Mikawa K, Uesugi T et al. (2002) Efficacy of clonidine for prevention of perioperative myocardial ischemia: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Anesthesiology* 96:323–329
58. Norris EJ, Beattie C, Perler BA et al. (2001) Double-masked randomized trial comparing alternate combinations of intraoperative anesthesia and postoperative analgesia in abdominal aortic surgery. *Anesthesiology* 95:1054–1067
59. O'Hara DA, Duff A, Berlin JA et al. (2000) The effect of anesthetic technique on postoperative outcomes in hip fracture repair. *Anesthesiology* 92:947–957
60. Oliver MF, Goldman L, Julian DG, Holme I (1999) Effect of mivazerol on perioperative cardiac complications during non-cardiac surgery in patients with coronary heart disease: the European Mivazerol Trial (EMIT). *Anesthesiology* 91:951–961
61. Paris A, Philipp M, Tonner PH et al. (2003) Activation of alpha 2B-adrenoceptors mediates the cardiovascular effects of etomidate. *Anesthesiology* 99:889–895
62. Park WY, Thompson JS, Lee KK (2001) Effect of epidural anesthesia and analgesia on perioperative outcome: a randomized, controlled Veterans Affairs cooperative study. *Ann Surg* 234:560–569; discussion 569–571
63. Peyton PJ, Myles PS, Silbert BS, Rigg JA, Jamrozik K, Parsons R (2003) Perioperative epidural analgesia and outcome after major abdominal surgery in high-risk patients. *Anesth Analg* 96:548–, table of contents
64. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ et al. (1999) The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. *N Engl J Med* 341:1789–1794
65. Pollard JB (2001) Cardiac arrest during spinal anesthesia: common mechanisms and strategies for prevention. *Anesth Analg* 92:252–256
66. Ponhold H, Vicenzi MN (1998) Incidence of bradycardia during recovery from spinal anaesthesia: influence of patient position. *Br J Anaesth* 81:723–726
67. Priebe HJ (2003) Perioperative beta-blocker therapy. *Anesth Analg Review Course Lectures*:60–65
68. Raby KE, Brull SJ, Timimi F et al. (1999) The effect of heart rate control on myocardial ischemia among high-risk patients after vascular surgery. *Anesth Analg* 88:477–482
69. Reid JL, Wing LM, Mathias CJ, Frankel HL, Neill E (1977) The central hypotensive effect of clonidine. Studies in tetraplegic subjects. *Clin Pharmacol Ther* 21:375–381
70. Rigg JR, Jamrozik K, Myles PS et al. (2002) Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomised trial. *Lancet* 359:1276–1282
71. Rodgers A, Walker N, Schug S et al. (2000) Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised. *BMJ* 321:1493
72. Saada M, Duval AM, Bonnet F et al. (1989) Abnormalities in myocardial segmental wall motion during lumbar epidural anesthesia. *Anesthesiology* 71:26–32
73. Sabbah HN, Stanley WC, Sharov VG et al. (2000) Effects of dopamine beta-hydroxylase inhibition with Nipicatat on the progression of left ventricular dysfunction and remodeling in dogs with chronic heart failure. *Circulation* 102:1990–1995
74. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE (2002) Cardioselective beta-blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 137:715–725
75. Schmidt M, Lindenauer PK, Fitzgerald JL, Benjamin EM (2002) Forecasting the impact of a clinical practice guideline for perioperative beta-blockers to reduce cardiovascular morbidity and mortality. *Arch Intern Med* 162:63–69
76. Scott NB, Turfey DJ, Ray DA et al. (2001) A prospective randomized study of the potential benefits of thoracic epidural anesthesia and analgesia in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 93:528–535
77. Shyong EQ, Lucchinetti E, Tagliente TM, Hossain S, Silverstein JH, Zaugg M (2003) Interleukin balance and early recovery from anesthesia in elderly surgical patients exposed to beta-adrenergic antagonism. *J Clin Anesth* 15:170–178
78. Sivarajan M, Amory DW, Lindbloom LE (1976) Systemic and regional blood flow during epidural anesthesia without epinephrine in the rhesus monkey. *Anesthesiology* 45:300–310
79. Small KM, McGraw DW, Liggett SB (2003) Pharmacology and physiology of human adrenergic receptor polymorphisms. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 43:381–411
80. Smiley RM, Kwatra MM, Schwinn DA (1998) New developments in cardiovascular adrenergic receptor pharmacology: molecular mechanisms and clinical relevance. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 12:80–95
81. Snipir A, Heinonen P, Tuomainen TP et al. (2001) An insertion/deletion polymorphism in the alpha2B-adrenergic receptor gene is a novel genetic risk factor for acute coronary events. *J Am Coll Cardiol* 37:1516–1522
82. Soriano JB, Hoes AW, Meems L, Grobbee DE (1997) Increased survival with beta-blockers: importance of ancillary properties. *Prog Cardiovasc Dis* 39:445–456
83. Stenseth R, Berg EM, Bjella L, Christensen O, Levang OW, Gisvold SE (1993) The influence of thoracic epidural analgesia alone and in combination with general anesthesia on cardiovascular function and myocardial metabolism in patients receiving beta-adrenergic blockers. *Anesth Analg* 77:463–468
84. Talke P, Li J, Jain U et al. (1995) Effects of perioperative dexmedetomidine infusion in patients undergoing vascular surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Anesthesiology* 82:620–633
85. Tan CM, Wilson MH, MacMillan LB, Kobilka BK, Limbird LE (2002) Heterozygous alpha 2A-adrenergic receptor mice unveil unique therapeutic benefits of partial agonists. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:12471–12476
86. Theodorou AE, Mistry H, Davies SL, Yamaguchi Y, Horton RW (1987) Platelet alpha 2-adrenoceptor binding and function during the menstrual cycle. *J Psychiatr Res* 21:163–169
87. Tzivoni D, Medina A, David D, Barzilai Y, Brunel P (1998) Effect of metoprolol in reducing myocardial ischemic threshold during exercise and during daily activity. *Am J Cardiol* 81:775–777
88. Urban MK, Markowitz SM, Gordon MA, Urquhart BL, Kligfield P (2000) Postoperative prophylactic administration of beta-adrenergic blockers in patients at risk for myocardial ischemia. *Anesth Analg* 90:1257–1261
89. Urwin SC, Parker MJ, Griffiths R (2000) General versus regional anaesthesia for hip fracture surgery: a meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth* 84:450–455
90. VanDenKerkhof EG, Milne B, Parlow JL (2003) Knowledge and practice regarding prophylactic perioperative beta blockade in patients undergoing noncardiac surgery: a survey of Canadian anesthesiologists. *Anesth Analg* 96:1558–1565, table of contents
91. Wallace AW, Galindez D, Salahieh A et al. (2004) Effect of clonidine on cardiovascular morbidity and mortality after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 101:284–293
92. Warltier DC (1998) Beta-adrenergic-blocking drugs: incredibly useful, incredibly underutilized. *Anesthesiology* 88:2–5
93. Wijesundera DN, Naik JS, Beattie WS (2003) Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: a meta-analysis. *Am J Med* 114:742–752
94. Zaugg M, Schaub MC (2004) Cellular mechanisms in sympatho-modulation of the heart. *Br J Anaesth* 93:34–52
95. Zaugg M, Schaub MC (2005) Genetic modulation of adrenergic activity in the heart and vasculature: Implications for perioperative medicine. *Anesthesiology* 102:429–446
96. Zaugg M, Schaub MC, Pasch T, Spahn DR (2002) Modulation of beta-adrenergic receptor subtype activities in perioperative medicine: mechanisms and sites of action. *Br J Anaesth* 88:101–123
97. Zaugg M, Schulz C, Wacker J, Schaub MC (2004) Sympatho-modulatory therapies in perioperative medicine. *Br J Anaesth* 93:53–62
98. Zaugg M, Tagliente T, Lucchinetti E et al. (1999) Beneficial effects from beta-adrenergic blockade in elderly patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology* 91:1674–1686
99. Zaugg M, Tagliente T, Silverstein JH, Lucchinetti E (2003) Atenolol may not modify anesthetic depth indicators in elderly patients – a second look at the data. *Can J Anaesth* 50:638–642